

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Synthese von
Androgenen
und
Perylenfarbstoffen

von
Christian Wagner

aus
München

2000

ERKLÄRUNG

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. 01. 1998 von Herrn *Prof. Dr. H. Langhals* betreut.

EHRENWÖRTLICHE VERSICHERUNG

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am *21. Mai 2000*

.....
Christian Wagner

Dissertation eingereicht am *21. Mai 2000*

1. Gutachter: *Prof. Dr. H. Langhals*
2. Gutachter: *Priv.-Doz. Dr. T. Müller*

Tag der mündlichen Prüfung: *09. Juli 2001*

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von September 1996 bis Dezember 2000 am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Prof. Dr. Heinz Langhals, dem ich an dieser Stelle für die intensive Betreuung, die vielen wertvollen Anregungen und die wissenschaftlichen Diskussionen während der Erstellung dieser Arbeit danken möchte.

Besonderer Dank gebührt dabei auch meinem werten Zweitkorrektor, Herrn Priv.-Doz. Dr. T. Müller, für seine aufmerksame Durchsicht dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich auch allen Mitgliedern des Institutes danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau G. Käser und Herrn H. Schulz danke ich für die sorgfältige Anfertigung der Elementaranalysen.

Für die unermüdliche Bereitschaft zur Aufnahme der Massenspektren danke ich Herrn R. Seidl, Dr. W. Spahl und M. Geier.

Für die Aufnahme der Infrarotspektren danke ich I. Siege und I. Brück.

Für die problemorientierte Anfertigung der ^1H - und ^{13}C NMR-Spektren möchte ich bei Frau C. Dubler, Dr. D. Stephenson und Herrn H. Huber bedanken.

Bei Frau Ellinor Bauer vom Institut für Physiologie in Weihenstephan möchte ich für die Durchführung des biologischen Tests an meinen Substanzen herzlich bedanken.

Meinen lieben Arbeitskollegen möchte ich für die große Hilfsbereitschaft, die Diskussionsbereitschaft und vor allem das überaus freundschaftliche Arbeitsklima danken, das mir immer in guter Erinnerung bleiben wird.

Ebenfalls möchte ich an dieser Stelle meinen beiden Forschungspraktikanten S. Lüers und A. Darga, sowie den Mitarbeitern des Literaturpraktikums danken.

Besonderer Dank gilt auch meinen Studienkollegen, insbesondere E. Schmälzlin, der mich immer wieder motiviert hat.

Ganz besonders möchte ich mich natürlich bei meiner lieben Frau Bini bedanken, bei meiner Familie und all meinen Freunden und Bekannten, die mich auf meinem Wege wohlwollend begleitet haben.

**Es ist leichter, ein Atom zu
zertrümmern als ein Vorurteil.**

A. Einstein

Abkürzungen

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AIBN	Azobisisobutyronitril
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7en
DMA	p-Dimethylaminopyridin
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DHT	Dihydrotestosteron
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
THF	Tetrahydrofuran
Tosmic	Tosylmethyloisocyanid

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	1
3.	Spektroskopie der C₁₉-Steroide	6
3.1.	IR-Spektren	6
3.2.	¹ H-NMR-Spektren	7
3.3.	¹³ C-NMR-Spektren	8
3.4.	Massenspektren	9
4.	Darstellung von Derivaten des Dihydrotestosterons	10
4.1.	Funktionalisierung der Ketogruppe in 3-Stellung	10
4.1.1.	Ketalisierung mit Glykol	10
4.1.2.	Reduktion der Ketogruppe	10
4.1.2.1.	Thioketalisierung mit 1,2-Ethylendithiol	10
4.1.2.2.	Reduktion des Dithioketals mit Raney-Nickel	11
4.1.3.	Reduzierende Aminierung der Ketogruppe	12
4.1.3.1.	Darstellung des Oxims	12
4.1.3.2.	Reduktion des Oxims	13
4.1.4.	Einführen einer Cyanomethylengruppe	13
4.1.4.1.	Reduktive Cyanilierung mit Tosmic	13
4.1.4.2.	Reduktion der Cyanogruppe	14
4.2.	Funktionalisierung der Hydroxylgruppe in 17-Stellung	15
4.2.1.	Acylierung von DHT	15
4.2.2.	Oxidation der Hydroxylgruppe	15
4.2.3.	Chlorierung des DHT	16
4.2.4.	Reduktion der Hydroxylgruppe	17
4.2.4.1.	Darstellung des Thioameisensäure- O-phenylesters	17

4.2.4.2. Reduktion des Thioameisensäure- O-phenylesters	17
4.2.5. Veretherung der Hydroxylgruppe mit Isopropyljodid	18
4.2.6. Saure Eliminierung der Hydroxylgruppe mit Phosphorsäure	19
4.2.7. Methylenverbrückte „Dimerisierung“ von DHT	19
4.3. Reduktion von <i>trans</i> -Androsteron	20
5. Darstellung von Derivaten des Testosterons	21
5.1. Funktionalisierung der Ketogruppe in 3-Stellung	21
5.1.1. Ketalisierung mit Glykol	21
5.1.2. Reduktion der Keto- zur Alkylgruppe	22
5.1.2.1. Synthese des Dithioketals mit 1,2-Etandithiol	22
5.1.2.2. Reduktion des Dithioketals mit Raney-Nickel	22
5.1.3. Reduzierende Aminierung der Ketogruppe	23
5.1.3.1. Darstellung des Oxims	23
5.1.3.2. Reduktion des Oxims	24
5.2. Funktionalisierung der Hydroxylgruppe in 17-Stellung von Testosteron	24
5.2.1. Acylierung von Testosteron	24
5.2.2. Veretherung der Hydroxylgruppe von Testosteron	25
5.2.2.1. Veretherung von Testosteron mit Ethyliodid	25
5.2.2.2. Versuch der Darstellung des <i>tert</i> -Butylethers	26
5.2.3.1. Chlorierung des Testosterons	26
5.2.3.2. Basische Eliminierung von 30 mit DBU	27
5.2.4. Versuch der Aminierung von 30	28
5.2.5. Oxidation der Hydroxylgruppe von Testosteron	28
5.2.6. Versuch der Reduktion beider funktioneller Gruppen	29
5.2.6.1. Darstellung von 5 α -Androstan-3,17-bis-(ethyldithioketal)	29
5.2.6.2. Versuch der Reduktion von 33 mit Raney-Nickel	29
5.3. Versuch der Synthese von 3-Thioxo-androst-4-en-17 β -acetat	30
5.4. Versuch der Epoxidierung der Doppelbindung von Testosteron	32
6. Darstellung von Teilstrukturen des Dihydrotestosterons bzw. Testosterons	33
6.1. Darstellung von <i>S</i> (+)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-methyl-2(3 <i>H</i>) naphthalinon	33
6.2. Darstellung von 7-Methyl-octahydro-inden-1-ol	33

6.3.	Darstellung von 5,7a-Dimethyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-one	34
6.4.	Darstellung von (+)-(7aS)-7,7a-Dihydro-7a-methyl-1,5(6H)-indandion	35
6.4.1.	Darstellung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion	35
6.4.2.	Stereoselektiver Ringschluss	35
6.5.	Darstellung von Tridecan-3,11-dion	36
7.	Darstellung von androgenen Pendants zum Diethylstilbestrol und deren Vorstufen	37
7.1.	Vorstufen von (<i>E</i>)-3,4-{Bis-(8'-methyl-1',4'-dioxo-spiro[4'.5']decyl-)}3,4-diethyl-hex-3-en	38
7.1.1.	Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-ol	38
7.1.2.	Einführung einer Doppelbindung in 2-Stellung	38
7.1.2.1.	Darstellung von 6-Brom-8-methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-ol	38
7.1.2.2.	Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-6-en-8-ol	39
7.1.3.	Darstellung von 8-Chlor-8-methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan	39
7.1.4.	Einführen einer Cyanogruppe in 44	40
7.1.4.1.	Vorversuche zur direkten Einführung der Cyanogruppe in 44	40
7.1.4.2.	Darstellung von 1,4-Dioxo-spiro[4.5]decan-8-carbonitril	40
7.1.4.3.	Darstellung von 1-Cyano-4-cyclohexanon durch Oxidation	42
7.1.5.	Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-carbonitril	42
7.1.6.	Darstellung von 1-Methyl-4-oxo-cyclohexanecarbonitril	43
7.1.7.	Darstellung von 8-Propionyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-8-carbonitril	44
7.2.	Darstellung von (<i>E</i>)-3,4-{Bis-(8'-methyl-1',4'-dioxo-spiro[4'.5']decyl-)}3,4-diethyl-hex-3-en	44
7.3.	Vorstufen von (<i>E</i>)-3-(8'-Methyl-1',4'-dioxo-spiro[4'.5']decyl-)-4-(7'-methyl-1'',4''-dioxo-spiro[4''.5'']decyl-)3,4-diethyl-hex-3-en	46
7.3.1.	Darstellung von 1,4-Dioxo-spiro[4.5]decan-7-on	46
7.3.2.	Darstellung von 1,4-Dioxo-spiro[4.5]decan-7-carbonitril mit Tosmic	46
7.3.3.	Darstellung von 7-Methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-7-carbonitril	47
7.3.4.	Darstellung von 7-Propionyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-7-carbonitril	47
7.3.5.	Darstellung von 7-Methyl-7-propionyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan-7-carbonitril	48
7.4.	Darstellung von (<i>E</i>)-3,4-(7'-Methyl-1',4'-dioxo-spiro[4'.5']decyl-)3,4-diethyl-hex-3-en	48

8.	Darstellung von Pendants zum Nonylphenol	50
8.1.	Darstellung von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en	50
8.1.1.	Synthese von 63 über das Enamin 62	50
8.1.2.	Synthese von 63 über eine Diels-Alder-Reaktion	51
8.1.3.	Darstellung von 63 durch reduzierende Alkylierung	51
8.2.	Darstellung von 4-Methyl-4-nonyl-cyclohexanon-2-en	52
8.3.	Darstellung von 8-Nonyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol	53
9.	Diskussion der biologischen Wirksamkeiten synthetischer Androgene	54
9.1.	Beschreibung und Auswertung des biologischen Testverfahrens	54
9.2.	Diskussion der biologischen Wirksamkeiten	55
10.	Darstellung von Perylenfarbstoffen	59
10.1.	Reduktion von Perylendisulfanen	59
10.1.1.	Vorstufen	59
10.1.1.1.	Darstellung von N-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid ¹⁰⁸	59
10.1.1.2.	Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit 2-Aminothiophenol ¹¹⁰	60
10.1.1.3.	Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit Cysteaminiumchlorid ¹¹⁰	62
10.1.1.4.	Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit 4-Aminothiophenol ¹¹⁰	63
10.1.2.	Reduktion von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(eth-2-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan	64
10.1.2.1.	N-(1-Hexylheptyl)-N'-(2-acetylthioethyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimid	64
10.1.3.	Reduktion von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan	65
10.1.3.1.	N-(1-Hexylheptyl)-N'-(4-acetylthiophenyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimid	65
10.1.4.	Umsetzung von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan mit 1-Octadecanthiol	66

10.1.5. Umsetzung von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan mit Cysteaminiumchlorid	67
10.1.6. Umsetzung von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan mit Hydrazinhydrat	68
10.2. Verknüpfung von Perylenen mit Kohlenhydraten	69
10.2.1. mit N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid in Chinolin	69
10.3. Verknüpfung von Perylenen mit Dihydrotestosteron	71
10.3.1. Darstellung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid-yl)]-benzoesäure	71
10.3.2. Veresterung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid-yl)]-benzoesäure mit Dihydrotestosteron	72
10.4. Darstellung von N,N'-Bis(1-hexylheptyl-)benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-hydrazid	73
10.5. Darstellung eines tetrachromophoren Perylenfarbstoffes	75
10.5.1. Vorstufen	75
10.5.1.1. Darstellung von Tetraphenylmethan	75
10.5.1.2. Nitrierung des Tetraphenylmethans	75
10.5.1.3. Reduktion des Tetra-(4-nitrophenyl-)methans	76
10.5.1.4. Formylierung von Tetrakis-(4-formylaminophenyl-)methan	77
10.5.1.5. Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Tetrakis-(4-formylaminophenyl-)methan	78
10.6. Darstellung eines oktachromophoren Perylenfarbstoffes	80
10.6.1. Kondensation von Perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-monokaliumsalz mit Tetrakis-(4-aminophenyl-)methan	80
10.6.2. Kondensation von Tetrakis-[perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximidyl-(4-phenyl-)]methan mit N-(1-Hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-hydrazid-9,10-imid	82
11. Zusammenfassung	84

Experimenteller Teil

12. Analytik, Chemikalien und Reinigungsmethoden	86
12.1. Geräte	86
12.2. Schmelz- und Siedepunkte	86
12.3. Polarimetrie	86
12.4. Chemikalien	87
12.5. Reinigungsmethoden	87
12.5.1. Dünnschichtchromatographie	87
12.5.2. Säulenchromatographie	87
12.5.3. Extraktive Umkristallisation ¹⁴⁷	88
12.5.4. Chromatotron ¹⁴⁸	88
13. Darstellung von Derivaten des DHT	90
13.1. 3,3-(Ethylendioxy)-5 α -androstan-17 β -ol (6)	90
13.2. 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-ethylendithioaketal (7)	91
13.3. 17 β -Hydroxy-5 α -androstan (8)	92
13.4. 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-on-oxim (9)	93
13.5. Versuch zur Synthese von 3-Amino-5 α -androstan-17 β -ol (10)	94
13.5.1 Reduzierende Aminierung nach Leuckart	94
13.5.2. Reduktion von 5 α -Androstan-17 β -ol-3-oxim (9)	95
13.6. 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-carbonitril (11)	96
13.7. Versuch zur Synthese von 3-Aminomethyl-5 α -androstan-17 β -ol (12)	97
13.8. 17 β -Acetoxy-5 α -androstan-3-on (13)	98
13.9. 5 α -Androstan-3,17-dion (14)	99
13.10. 17 α -Chlor-5 α -androstan-3-on (15)	100
13.11. 3-Oxo-5 α -androstan-17 β -thioameisensäure- O-phenylester (16)	101
13.12. 5 α -Androstan-3-on (17)	102
13.13. Versuch zur Synthese von 17 β -Isopropoxy-5 α -androstan-3-on (18)	103
13.14. Versuch zur Synthese von 5 α -Androst-16-en-3-on (19)	103
13.15. Versuch zur Synthese von Bis-(-5 α -androstan-3-on-17 β -oxy-)-methan (20)	104
13.16. 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-17 β -ol (21)	104

14. Darstellung von Derivaten des Testosterons	106
14.1. 3,3-(Ethylendioxy)-androst-4-en-17 β -ol (22)	106
14.2. 17 β -Hydroxy-androst-4-en-3-ethylendithioketal (23)	107
14.3. 17 β -Hydroxy-androst-4-en (24)	108
14.4. 17 β -Hydroxy-androst-4-en-3-on-oxim (25)	109
14.5. Versuch zur Synthese von 3-Amino-5 α -androst-4-en-17 β -ol (26)	110
14.6. Synthese von 17 β -Acetoxy-5 α -androst-4-en-3-on (27)	110
14.6.1. Veresterung mit DMAP und DCC	110
14.6.2. Veresterung von Testosteron mit Acetylchlorid nach der Variante von Einhorn	111
14.7. 17 β -Ethoxy-5 α -androst-4-en-3-on (28)	112
14.8. Versuch zur Synthese von 17 β - <i>tert</i> -Butoxy-5 α -androst-4-en-3-on (29)	113
14.9. 17 α -Chlor-5 α -androst-4-en-3-on (30a)	114
14.10. Versuch zur Synthese von 5 α -Androst-4,16-dien-3-on (30b)	115
14.11. Versuch zur Synthese von 17-Amino-5 α -androst-4-en-3-on (31)	115
14.12. 5 α -Androst-4-en-3,17-dion (32)	116
14.13. 5 α -Androst-4-en-3,17-bis-(ethylendithioketal) (33)	117
14.14. Versuch zur Synthese von 5 α -Androst-4-en (34)	118
14.15. 3-Thioxo-5 α -androst-4-en-17 β -acetat (35)	119
14.16. Synthese von 3,4-Epoxy-17 β -hydroxy-5 α -androst-4-en-3-on (36)	119
 15. Darstellung von Teilstrukturen des Dihydrotestosterons bzw. Testosterons	 121
15.1. Synthese von <i>S</i> (+)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-methyl-2(3 <i>H</i>)-naphthalinon (37b)	121
15.2. Versuch der Synthese von 7-Methyl-octahydro-inden-1-ol (39)	122
15.2.1. 7a-Methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-one (38)	122
15.3. 5,7a-Dimethyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-one (40)	122
15.4. Synthese von (<i>S</i>)-7a-Methyl-2,3,7,7a-tetrahydro-6H-inden-1,5-dion (42)	123
15.4.1. 2-Methyl-2-(3-oxo-butyl)-cyclopentan-1,3-dion (41)	123
15.4.2. Versuch der Synthese von (<i>S</i>)-7a-Methyl-2,3,7,7a-tetrahydro-6H-inden-1,5-dion (42)	124
15.5. Tridecan-3,11-dion (43)	124

16. Darstellung von androgenen Pendants zum Diethylstilbestrol und deren Vorstufen	126
16.1. 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (45)	126
16.2. Vorversuche zur direkten Einführung der Cyanogruppe	127
16.2.1. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril	127
16.2.1.1. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril über die direkte Methode nach Literatur ⁴⁷	127
16.2.1.2. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril über den Silylether als Abgangsgruppe	127
16.2.1.2.1. Darstellung von <i>tert</i> -Butoxy-trimethylsilan	127
16.2.1.2.2. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril mit Natriumcyanid	128
16.2.1.2.3. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril mit Lithiumcyanid	128
16.3. 8-Chlor-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (48)	128
16.4. 6-Brom-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (46)	129
16.5. 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-8-ol (47)	129
16.6. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (50)	130
16.7. 1-Cyano-4-cyclohexanon durch Oxidation (51)	131
16.8. 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (52)	132
16.9. 1-Methyl-4-oxo-cyclohexancarbonitril (53)	133
16.10. 8-Methyl-8-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (54)	134
16.11. Versuch der Reduktion von 8-Methyl-8-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]-decan (54)	135
16.12. (<i>E</i>)-3,4-{Bis-(8'-methyl-1',4'-dioxa-spiro[4'.5']decyl-)}3,4-diethyl-hex-3-en (55a)	135
16.13. Synthese von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (58)	136
16.13.1. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (58) mit dem Katalysator Adipinsäure	136
16.13.2. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (58) mit dem Katalysator p-Toluolsulfonsäure	136
16.14. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (59)	137
16.15. 7-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (60)	138
16.16. 7-Propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (61a)	140
16.17. 7-Methyl-7-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (61b)	140
16.18. (<i>E</i>)-3,4-(7'-Methyl-1',4'-dioxa-spiro[4'.5']decyl-)3,4-diethyl-hex-3-en (55b)	142

17. Darstellung von Pendants zum Nonylphenol	143
17.1. Synthese von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63)	143
17.1.1. 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63) über das Enamin	143
17.1.1.1. (E)-4-Undec-1-enyl-morpholin (62)	143
17.1.1.2. Umsetzung des Enamins 62 mit Methylvinylketon	143
17.1.2. 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63) über eine Diels-Alder-Reaktion	144
17.1.3. Synthese von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63) durch reduzierende Alkylierung	145
17.2. Synthese von 4-Methyl-4-nonyl-cyclohex-2-en (67)	145
17.2.1. 4-((E)-2-Methyl-undec-1-enyl)-pyrrolidin	145
17.2.2. 4-((E)-2-Methyl-undec-1-enyl)-morpholin (66)	146
17.2.3. Umsetzung des Enamins 66 mit Methylvinylketon	146
17.3. Versuch zur Synthese von 8-Nonyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (68)	147
 18. Darstellung von Perylenfarbstoffen	 148
18.1. Reduktion von Perylendisulfanen	148
18.1.1. N-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid (70)	148
18.1.2. Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-2-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan (71)	149
18.1.3. Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(eth-2-yl)-perylen-3,4:9,10-tetra-carboxi-diimidyl]-disulfan (73)	150
18.1.4. Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylen-3,4:9,10-tetra-carboxidiimidyl]-disulfan (74)	151
18.1.5. N-(1-Hexylheptyl)-N'-(2-acetylthioethyl)-perylen-3,4:9,10-tetra-carboxidiimid (75)	152
18.1.6. N-(1-Hexylheptyl)-N'-(4-acetylthiophenyl)-perylen-3,4:9,10-tetra-carboxidiimid (76)	152
18.1.7. Versuch zur Synthese von Oktadekanyldisulfanyl-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimid] (77)	153
18.1.8. Versuch zur Synthese von Ammoniumchlorethylidisulfanyl-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimid] (78)	154
18.1.9. Reduktionsversuch von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan mit Hydrazinhydrat zu 79	154

18.2. N-(1-Hexylheptyl)-N'-(D-glucyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid (80)	154
18.2.1. Umsetzung von D-Glucamin mit N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid in Imidazol	154
18.2.2. Umsetzung von D-Glucamin mit mit N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid in Chinolin	155
18.3. Verknüpfung von Perylenfarbstoffen mit Androgenen	156
18.3.1. 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximidyl)]-benzoesäure (82)	156
18.3.2. Veresterung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximidy)]-benzoesäure mit Dihydrotestosteron	157
18.4. N,N'-Bis(1-hexylheptyl)-benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-hydrazid (85b)	159
18.5. Synthese eines tetrachromophoren Perylenfarbstoffes	160
18.5.1. Tetraphenylmethan (86)	160
18.5.2. Tetra-(4-nitrophenyl)-methan (87)	160
18.5.3. Synthese von Tetra-(4-aminophenyl)-methan (88)	161
18.5.3.1. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl)-methan mit Titan(III)chlorid in Salzsäure	161
18.5.3.2. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl)-methan mit Eisen in Eisessig	162
18.5.3.3. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl)-methan mit Zinn(II)chlorid in Ethanol	162
18.5.3.4. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl)-methan mit Palladium / Kohlenstoff und Hydrazinhydrat in Ethanol	162
18.5.3.5. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl)-methan mit Raney-Nickel und Hydrazinhydrat in THF	163
18.5.4. Tetra-(4-formylaminophenyl)-methan (89)	164
18.5.5. Synthese von Tetrakis-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-(4-phenyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidi-imidyl]-methan (90)	165
18.5.5.1. Verknüpfung von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Tetra-(4-aminophenyl)-methan	165
18.5.5.2. Verknüpfung von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Tetra-(4-formylaminophenyl)-methan	167
18.6. Synthese eines oktachromophoren Perylenfarbstoffes	167

18.6.1. Kondensation von Perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-monokaliumsalz mit Tetra-(4-aminophenyl-)methan zu 91	167
18.6.2. Tetrakis- {N-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid-N'-yl-[perylene-3,4:9,10-N'-(4-phenyl)-dicarboximidyl]}-methan (92)	168
19. Literaturverzeichnis	170

Anhang

Lebenslauf

EINLEITUNG

und

PROBLEMSTELLUNG

1. Einleitung

In letzter Zeit hat das Vorhandensein biologisch wirksamer Substanzen in unserer Umwelt und deren Auswirkungen auf Mensch und Tier höhere Aufmerksamkeit erweckt¹.

Es konnte nämlich unter anderem ein Einfluss dieser Stoffe auf den Hormonhaushalt z.B. von Fischen aufgezeigt werden, der im Extremfall bis hin zur Unfruchtbarkeit ganzer Fischpopulationen führen kann.

Noch schlimmer für den Menschen wiegt jedoch die direkte Einwirkung auf seine Gesundheit, da manche Substanzen in der Literatur mit einer angeblichen Zunahme von Krebserkrankungen des Hodens bei Männern und der Brustdrüsen von Frauen in Zusammenhang gebracht werden. Auch die zunehmende „Verweiblichung des männlichen Geschlechts“² durch östrogenhaltige Medikamente und andere hormonwirksame Substanzen soll dabei von Bedeutung sein.

Diese Stoffe, so z.B. Verhütungsmittel und deren Ausscheidungsmetabolite oder auch industrielle Abfallprodukte, deren hormonell wirksames Potential kaum bekannt ist, gelangen so in das Abwasser und damit auch wieder über das Trinkwasser in die Nahrungskette.

Dabei spielen vor allem östrogen wirksame Chemikalien wie z.B. industriell hergestellte Weichmacher (v.a. Nonylphenole), aber auch Furanderivate, Dioxine, Insektizide (z.B. Pyrethroide, DDT) und auch weitere Chemikalien, deren hormonelle Wirksamkeit aufgrund ihrer Struktur nicht ohne weiteres offensichtlich ist, eine große Rolle.

Die Wirkung evtl. androgen wirksamer Stoffe und deren Auswirkungen auf den Menschen und seine Umwelt wurden dabei bislang jedoch kaum untersucht.

Z. Zt. sind allerdings die Auswirkungen dieser Substanzen auf den Menschen, auch aufgrund der äußerst komplexen Vorgänge im Organismus, noch umstritten, doch macht v. a. die über einen längeren Zeitraum vorhandene Exposition dieser Chemikalien es unbedingt notwendig, sich Klarheit über ihr Gefährdungspotential zu verschaffen.

Aus diesem Grund hat u. a. auch der Bund Fördermittel zur Verfügung gestellt, mit denen eine ganze Reihe von Untersuchungen zu diesem Thema, wie auch die Anfertigung dieser Arbeit, überhaupt erst ermöglicht wurden.

2. Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nun Substanzen synthetisiert werden, von denen eine androgene Wirkung erwartet werden kann. Es besteht dann auch die Möglichkeit, diese Wirkung mithilfe biochemischer Methoden festzustellen, und sogar, bezüglich Dihydrotestosteron (**1a**) (im folgenden mit DHT abgekürzt), dem eigentlichen männlichem Sexualhormon, zu quantifizieren.

Der Name DHT ist dabei ein Trivialname, die chemisch korrekte Bezeichnung dieser Verbindung nach IUPAC lautet 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-on. Die vier kondensierten Ringe werden dabei mit den Buchstaben A, B, C und D bezeichnet, die Nummerierung der Atome ist ersichtlich aus **Abb. 1**.

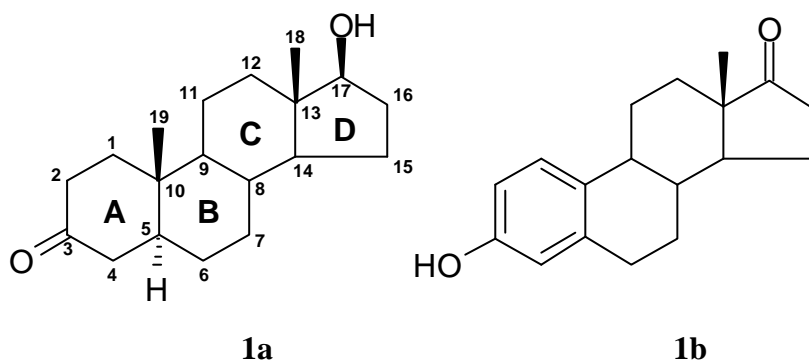


Abb. 1 : Dihydrotestosteron (17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-on) (**1a**) und Östron (**1b**)

Die Bezeichnung α oder β bezieht sich dabei darauf, ob ein Atom oder eine Atomgruppe sich bezüglich einer anderen Gruppe (hier die Methylgruppe an C-10) oberhalb oder unterhalb der Molekülebene befindet, wie aus **Abb. 2** ersichtlich wird.

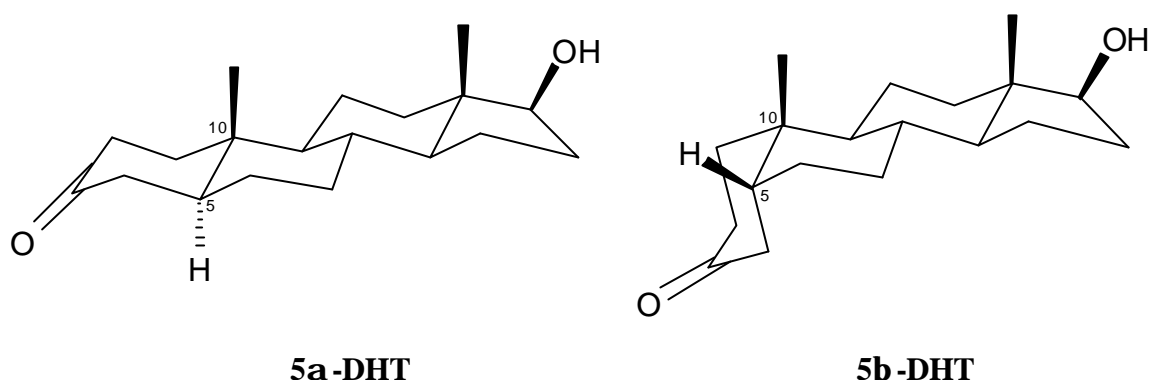


Abb. 2: Stereochemie beim DHT

Vom Diethylstilbestrol (DES) (**2**) und vom Nonylphenol (**3**) (beide **Abb. 3**) ist bekannt, dass diese Verbindungen, die gemeinsame Strukturelemente mit dem wichtigen weiblichen Follikelhormon Hormon Östron (**1b**) (**Abb. 1**) besitzen, auch eine östrogene Wirkung aufweisen¹. Es liegt daher nahe, Substanzen zu synthetisieren, deren Strukturen dem DHT ähneln. Ferner wird zu prüfen sein, ob bereits Teilstrukturen des Dihydrotestosterons androgen wirken, und wenn ja, welche dieser Strukturen für diese Wirkung essentiell notwendig sind.

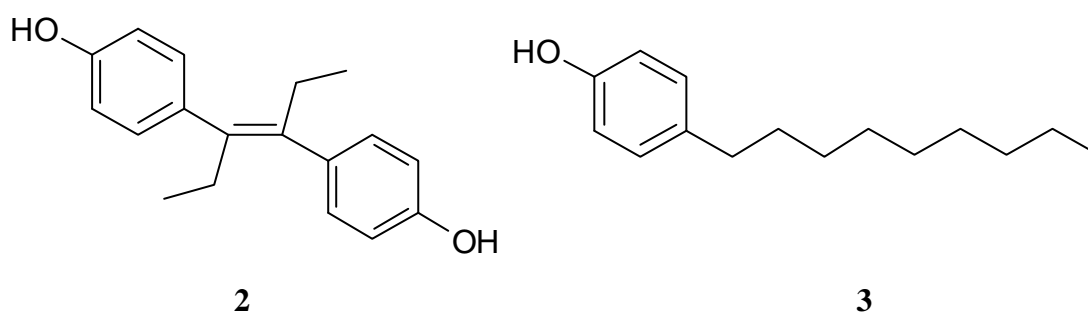


Abb. 3: Diethylstilbestrol (**2**) und Nonylphenol (**3**)

Hauptaufgabe dieser Arbeit wird es sein, Substanzen mit unterschiedlich starker Wirkung zu synthetisieren, um damit Eichsubstanzen für einen zu entwickelnden biologischen Test zu erhalten. Dabei wird auch zu prüfen sein, ob zwischen dem Abstand der funktionelle Gruppe an C-3 und C-17 und der Wirkung der entsprechenden Verbindung ein

Zusammenhang besteht. Im Rahmen dieser Arbeit, Stoffe mit vermuteter Hormonwirkung darzustellen, wird deshalb das Hauptaugenmerk auf die Modifizierung dieser beiden funktionellen Gruppen beim DHT gelegt, um eine Struktur-Wirkungsbeziehung abschätzen zu können. Diese Wirkung ist nicht die Wirkung als Sexualhormon im engeren Sinne, sondern zunächst nur die Verdrängung von DHT (als Standard) vom Rezeptor, dessen Struktur – im Gegensatz zum Rezeptor der weiblichen Sexualhormone – noch nicht vollständig aufgeklärt ist.

Ob eine Verbindung den Rezeptor irreversibel blockiert, ohne eine Wirkung auszulösen, oder ob sie tatsächlich eine androgene Wirkung hervorruft, wird in einem anderen, z. Zt. noch in der Entwicklung begriffenen Test, zu klären sein.

Ferner ist von Interesse, Derivate der Transportform des DHT, nämlich des in den 30er Jahren von A. Butenandt, L. Ruzicka und anderen¹⁵⁰⁻¹⁵⁵ entdeckte Testosterons (**4**), welches sich lediglich durch eine Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 unterscheidet, zu synthetisieren, um evtl. auch Medikamente mit abgestuften androgenen Wirkungen erhalten zu können.

Vom Testosteron ist bekannt, dass es etwa ein Drittel der Wirkung des DHT aufweist und dass man womöglich durch eine weitere Strukturabwandlung in dieser Richtung zu Derivaten mit abgeschwächter androgener Wirkung gelangen kann.

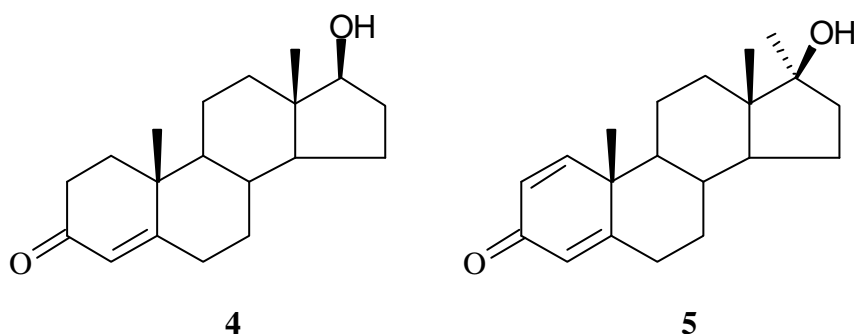


Abb. 4: Testosteron (**4**) und Anabolikum 17 α -Methyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (Dianabol[®]) (**5**) von Ciba

So werden v.a. 17 α -alkylierte Testosteronderivate wie z.B. Dianabol[®] **5** bei verschiedenen Formen von Muskeldystrophien, zur Rekonvaleszenz nach längerer Krankheit oder nach Bestrahlungen, bei Unterernährung und verschiedenen anderen Krankheitsbildern zum

Muskelaufbau eingesetzt, dabei aber leider auch von Sportlern aufgrund ihrer guten anabolen Eigenschaften missbraucht, trotz ihrer mitunter erheblichen Nebenwirkungen.

Ein weiteres Ziel ist es, Hormone mit einem geeigneten Farbstoffsystem zu verknüpfen, um die quantitative Bestimmung der Verdrängung vom Rezeptor über Fluoreszenzmessungen zu ermitteln, was wesentlich zur Vereinfachung des Tests beitragen würde. Bislang erfolgt die Messung nämlich mithilfe der Isotopenmarkierung, was vor allem zu einem hohen Zeitaufwand einer Messung führt.

Im Rahmen der Arbeiten mit diesen Farbstoffsystemen werden dabei die mit besonders hohen Fluoreszenzquantenausbeuten¹⁰⁷ fluoreszierenden Perylenfarbstoffe (**Abb. 5**), namentlich ihre Bisimide, herangezogen.

Im übrigen soll dazu in einem zweiten Themenkreis u.a. die Reduktion der Perylendisulfane, die Verknüpfung von Perylenen mit Kohlenhydraten, sowie die Synthese oligochromophorer Perylensysteme versucht werden.

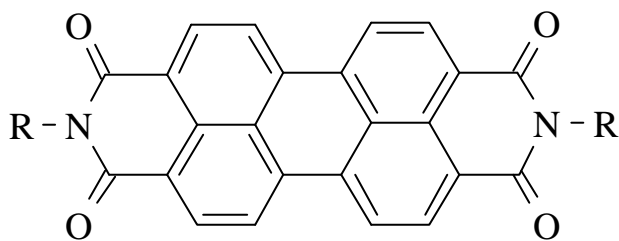


Abb. 5: Allgemeines Formelbild der Perylenbisimide

THEORETISCHER
TEIL

3. Spektroskopie der C₁₉-Steroide

Da die verschiedenen spektroskopischen Methoden heute zur Charakterisierung einer unbekannten Substanz unabdingbar sind, soll im folgenden kurz auf die Spektren des Standard-Androgens Testosteron eingegangen, bzw. diese erläutert werden.

3.1. IR-Spektren

Die Ketogruppe des Dihydrotestosterons liefert eine Bande bei 1703 cm^{-1} (s), während die des Testosterons als α -, β - ungesättigte Verbindung bei niedrigerer Wellenzahl, nämlich bei 1658 cm^{-1} (s) liegt. Die im Rahmen dieser Arbeit in 17-Stellung derivatisierten DHT-Analoga weisen Banden zwischen 1712 cm^{-1} (s) und 1717 cm^{-1} (s) auf, während die entsprechenden Testosteronderivate Banden zwischen 1662 cm^{-1} (s) und 1676 cm^{-1} (s) besitzen.

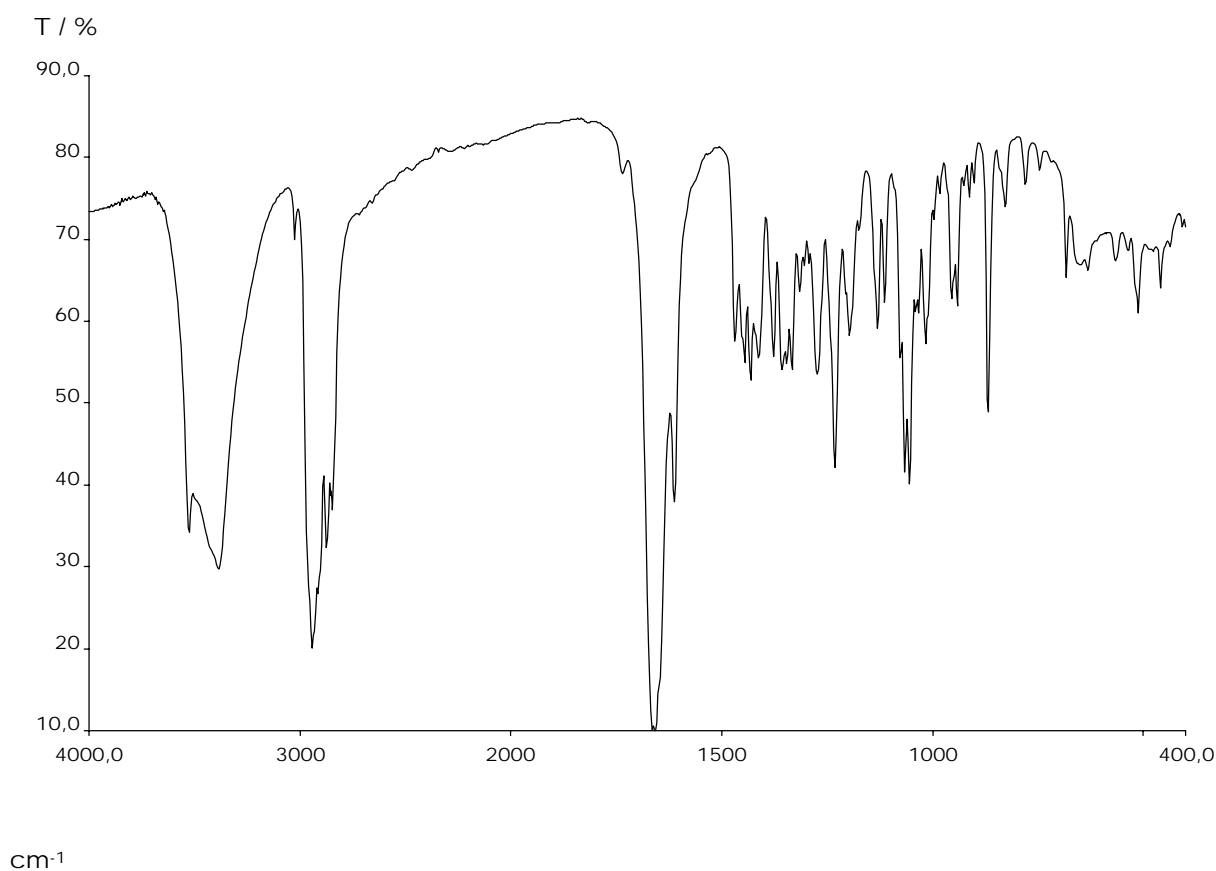


Abb. 6: IR-Spektrum von Testosteron

3.2. ^1H -NMR-Spektren

Eines der charakteristischen Signale beim Dihydrotestosteron ist das Triplett bei 3.64 ppm, welches vom H-Atom an C-17 herrührt. Beim Testosteron ist dieses Signal praktisch an der gleichen Stelle, es liegt bei 3.65 ppm. Ein weiteres hervorstechendes Signal liefert das Wasserstoffatom an ungesättigten C-4 des Testosterons bei 5.73 ppm. Die Methylgruppen des Dihydrotestosterons liegen bei 0.76 ppm und bei 1.02 ppm, die des Testosterons bei 0.80 ppm bzw. 1.20 ppm. Die übrigen, chemisch ziemlich ähnlichen CH- und CH₂-Gruppen ergeben ein breites, wenig strukturiertes Multiplett im Bereich zwischen 0.70 ppm und 2.50 ppm.

Eine Besonderheit weisen dabei die Oxime und die in 3-Stellung durch eine Nitrilgruppe substituierten Derivate auf: einige der CH₂-Gruppen bilden in wechselnder Menge ein scharfes Singulett bei 2.17 ppm.

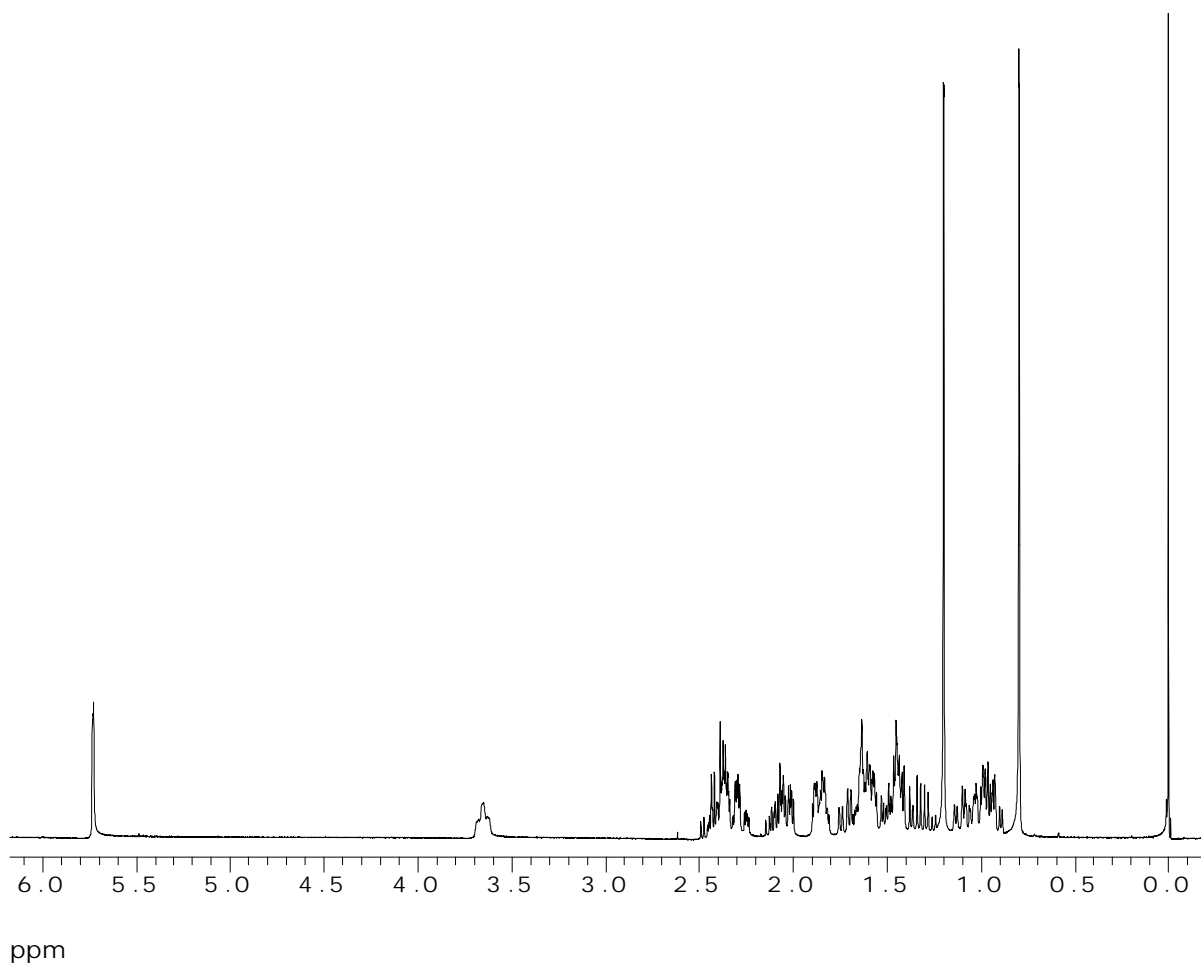


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von Testosteron

3.3. ^{13}C -NMR-Spektren

Die meisten Signale der Steroide liegen unterhalb des Deuteriochloroformsignals von 77.2 ppm, und sind daher wenig charakteristisch. Die Carbonylgruppe des Testosteron liefert ein Signal bei 199.5 ppm, die des DHT bei 211.9 ppm. Charakteristisch ist auch das Signal des Kohlenstoffatoms C-17, welches eine Verschiebung von 81.6 ppm bzw. 81.9 ppm aufweist. Die beiden ungesättigten Atome C-3 und C-4 des Testosterons ergeben Signale bei 123.9 ppm und 171.2 ppm.

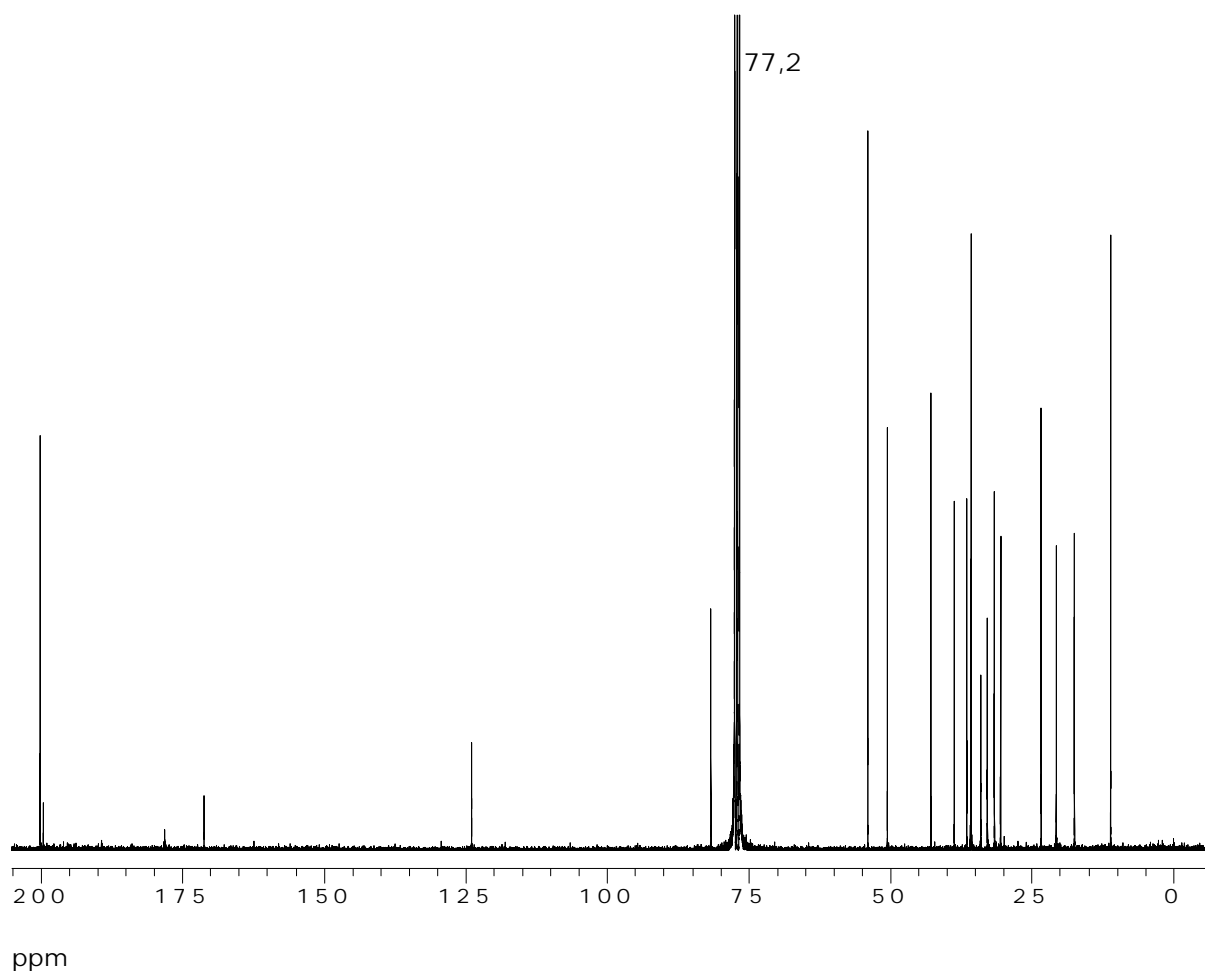


Abb. 8: ^{13}C - NMR von Testosteron

3.4. Massenspektren

Der Molekülmassenpeak der Steroide ist gut erkennbar, ebenso der Peak $M^+ + 1$, während der um 18 u verminderte Peak, der aus der Wasserabspaltung der OH-Gruppe an C-17 resultiert, nicht immer gut zu erkennen ist. Dies gilt auch für die Signale der beiden abgespaltenen Methylgruppen C-18 und C-19. Die charakteristischen Peaks im Massenspektrum¹⁸⁰ resultieren aus den primären Spaltungsprodukten der beiden funktionellen Gruppen im Molekül. Das ist vor allem der durch α -Spaltung an der Hydroxylgruppe an C-17 um das Fragment $C_3H_6OH^+$ verminderte Molekülmassenpeak M^+ bzw. ein durch schnellere Reaktion entstehender Sekundärpeak. Dagegen verlaufen die Spaltungen an der Ketogruppe an C-3 bei den DHT- bzw. Testosteronderivaten aufgrund ihrer Natur recht unterschiedlich: Bei den Testosteronderivaten ist dies die Retrodielsalderreaktion (RDA), welche beim Testosteron durch das Fragment C_2H_2O in den um 42 u verminderten Peak resultiert. Bei den DHT-Derivaten sind die Sekundärreaktionen dagegen uncharakteristisch.

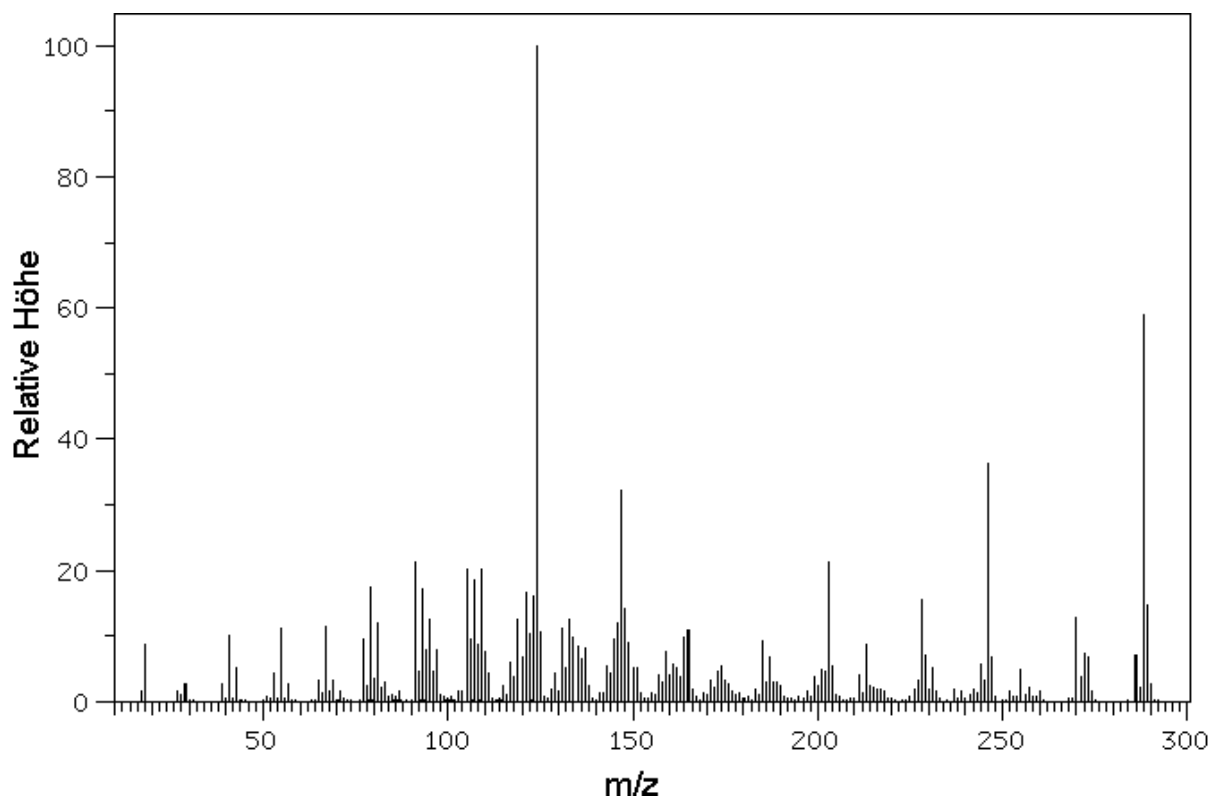


Abb. 9: Massenspektrum von Testosteron

4. Darstellung von Derivaten des Dihydrotestosterons

4.1. Funktionalisierung der Ketogruppe in 3-Stellung

4.1.1. Ketalisierung mit Glykol

Eine moderne Methode der Ketalдарstellung verwendet als Katalysator und wasserentziehendes Mittel zugleich das Bortrifluoridetherat^{4,156}, womit sich **6** nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol in 50prozentiger Ausbeute analysenrein erhalten lässt. Diese Methode ist der klassischen Synthese^{157,158} unter Verwendung eines Wasserabscheiders hinsichtlich der Dauer und der Ausbeute deutlich überlegen.

Die Wirksamkeit von **6** beträgt im Test nur etwa ein Prozent der des DHT. Dieser Umstand lässt sich wohl durch den großen Platzbedarf der Ethylendioxygruppe erklären, was zu einer schlechteren Passform am Rezeptor führt.

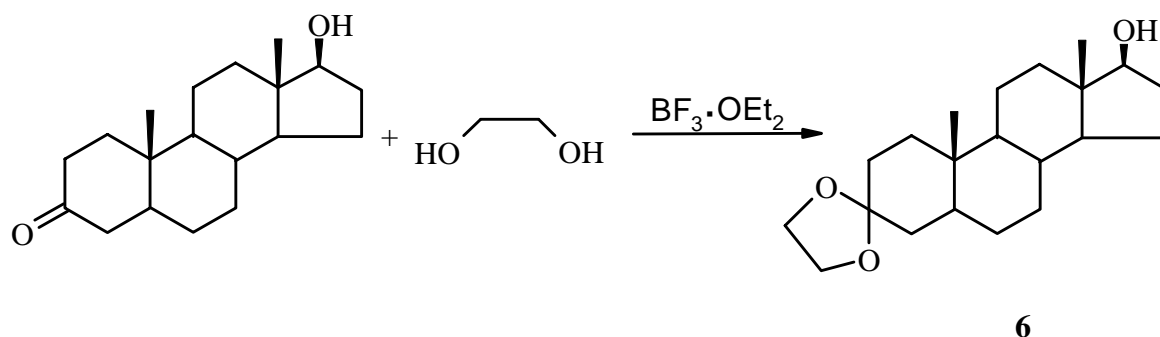


Abb. 10: Darstellung von 5α-Androstan-17β-ol-3-ethylenketal (**6**)

4.1.2. Reduktion der Ketogruppe

4.1.2.1. Thioketalisierung mit 1,2-Ethylendithiol

Das Ethylendithioketal ist ebenfalls gut aus DHT mit 1,2-Ethylendithiol und Bortrifluoridetherat zugänglich^{3,4}.

Das analysenreine Produkt weist dabei bei etwa 1000fach höherer Konzentration die gleiche Verdrängung von DHT am Rezeptor auf, wie der DHT-Standard selbst, was durch den auch gegenüber **6** noch einmal erhöhten Raumbedarf der Ethylendithiogruppe erklärt werden kann.

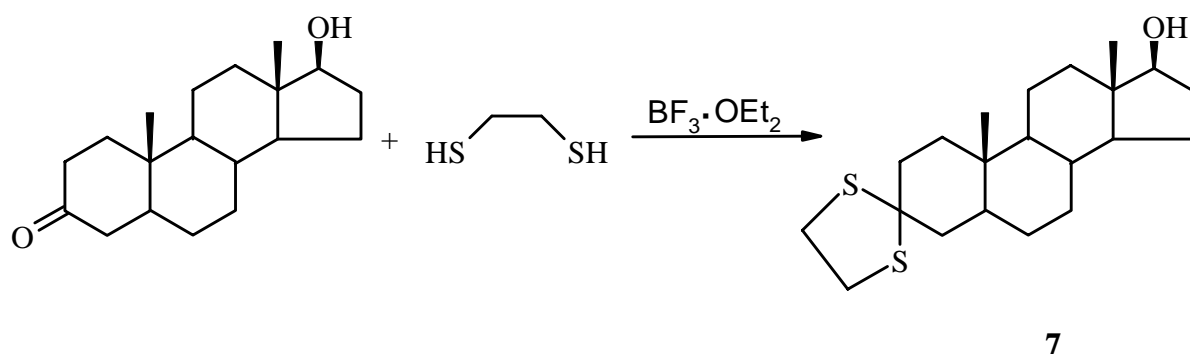


Abb. 11: Darstellung von 5α-Androstan-17β-ol-3-ethylendithioketal (**7**)

4.1.2.2. Reduktion des Dithioketals mit Raney-Nickel

Eine sehr elegante Methode der Reduzierung einer Carbonylgruppe zum Alkan ist, neben den altbewährten Methoden nach Clemmensen und Wolff-Kishner (und deren Varianten), die Umsetzung eines cyclischen Dithioacetals mit Raney-Nickel in wässrigem Ethanol⁵. Auf diese Weise lässt sich aus **7** das Reduktionsprodukt **8** durch Sublimation im Vakuum analysenrein erhalten.

Im Test weist diese Verbindung eine zweiprozentige Wirksamkeit auf. Das Fehlen der Ketogruppe scheint dabei also annähernd den gleichen Wirksamkeitsverlust zu ergeben, wie das Verwenden sterisch anspruchsvoller funktioneller Gruppen.

Eine weitere interessante Eigenschaft dieses Moleküls ist es, sehr stark in Wasser aufzuquellen.

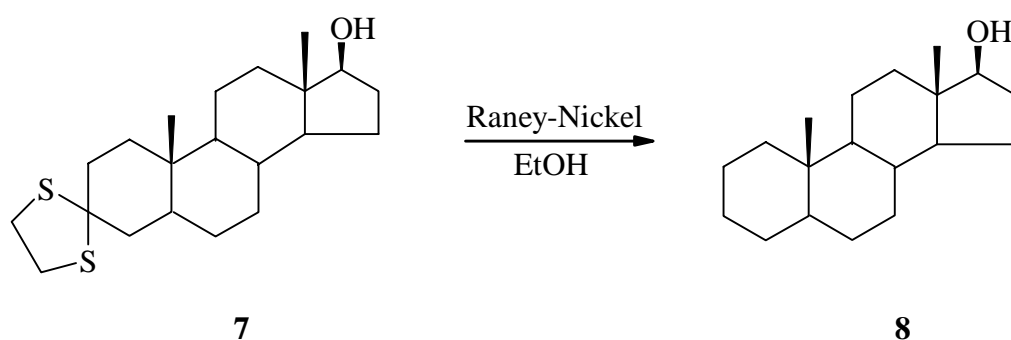


Abb. 12: Darstellung von 5 α -Androstan-17 β -ol (8)

4.1.3. Reduzierende Aminierung der Ketogruppe

4.1.3.1. Darstellung des Oxims

Die Bildung des literaturbekannten¹⁷⁰ Oxims **9** gelingt in sehr guter Ausbeute⁶ (86 Prozent analysenreines Produkt als syn-anti-Gemisch) durch 24stündiges Rückfluss kochen in wässrigem Ethanol mit Kaliumcarbonat.

Seine Wirksamkeit beträgt nur etwa drei Promille der des DHT, was auch hier auf den im Gegensatz zur Ketogruppe enormen Platzbedarf der funktionellen Gruppe zurückzuführen sein dürfte.

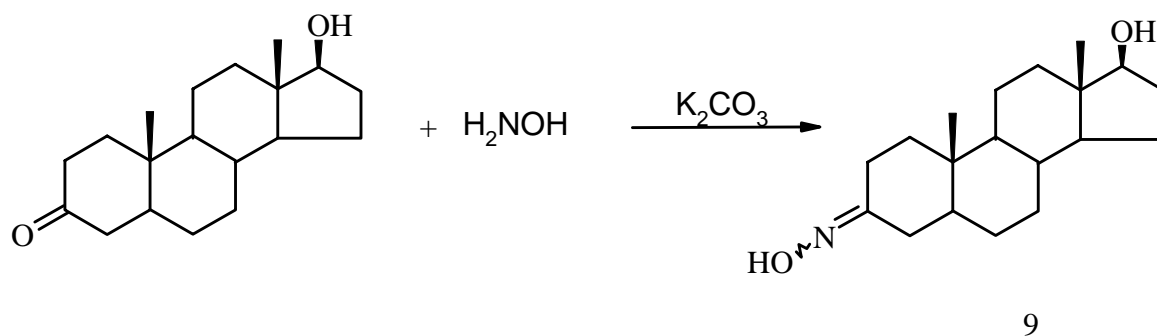


Abb. 13: Darstellung von 5 α -Androstan-17 β -ol-3-oxim (9)

4.1.3.2. Reduktion des Oxims

Die Reduktion von **9** mittels Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether bereitet einige Schwierigkeiten, nicht zuletzt wegen der Schwerlöslichkeit des Oxims in verschiedenen Lösungsmitteln. So scheiterte auch die Reduktion des Oxims mit Natriumaluminiumbis-(2-methoxyethoxy)-dihydrid⁶ aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Toluol. Auch die Bildung inerter aluminiumenthaltender Zwischenstufen³⁰, die sich nicht ohne weiteres zersetzen lassen, kommen dabei in Betracht. Das Amin konnte zwar massenspektroskopisch nachgewiesen, jedoch nicht nach den Standardmethoden vom Oxim abgetrennt werden. Auch die Darstellung von Mengen, die zu einer Charakterisierung ausreichen, in Tetrahydrofuran und Dimethoxyethan (DME) misslang. Bei mehrtägigem Rückflusskochen konnte zwar die Ausbeute ein wenig erhöht werden, jedoch reichte auch diese Menge nicht aus, um die Substanz analysenrein bereiten zu können. Dagegen bereitet seine Darstellung laut Literatur⁵¹ mit Natrium in 1-Propanol jedoch keine größeren Schwierigkeiten.

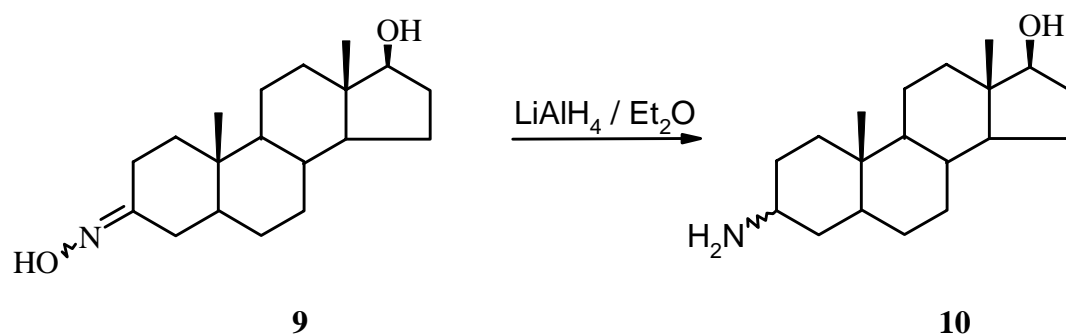


Abb. 14: Darstellung von 3-Amino-5 α -androstan-17 β -ol (**10**)

4.1.4. Einführen einer Cyanomethylengruppe

4.1.4.1. Reduktive Cyanilierung mit Tosmic

Eine sehr schöne Methode der C-C-Verknüpfung ist die Einführung einer Nitrilgruppe an ein Carbonylkohlenstoffatom unter Reduktion desselben mittels des Reagenz Toluolsulfonylmethylisocyanid (Tosmic)^{7,165}. Die Ausbeuten sind dabei oft gut bis befriedigend, jedoch leider nicht immer reproduzierbar.

Das Epimerengemisch kann laut Literatur auch auf eine andere Weise dargestellt werden¹⁵⁹. Verbindung **11** konnte somit analysenrein erhalten werden und weist eine Wirksamkeit von nur etwa einem halben Prozent auf.

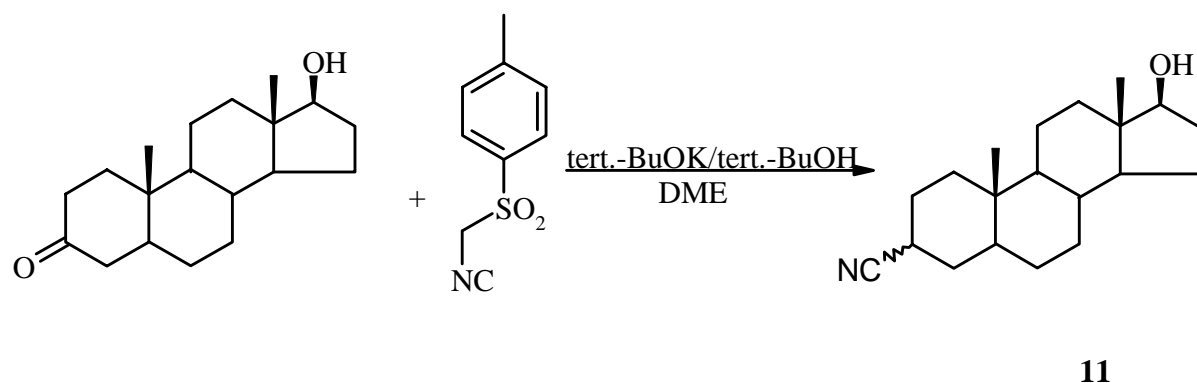


Abb. 15: Darstellung von 17β-Hydroxy-5α-androstan-3-carbonitril (**11**)

4.1.4.2. Reduktion der Cyanogruppe

Ebenso wie bei der Reduktion des Oxims **9** bereitet auch hier die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid einige Schwierigkeiten. Das erwartete Produkt entsteht nur in sehr geringer Ausbeute und seine Reinigung gestaltet sich als äußerst schwierig. Anzumerken sei noch, dass bei der für die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid üblichen Aufarbeitung die Bildung einer nicht unerheblichen Menge an zur Carbonsäure verseiftem Nitril massenspektroskopisch nachgewiesen werden konnte.

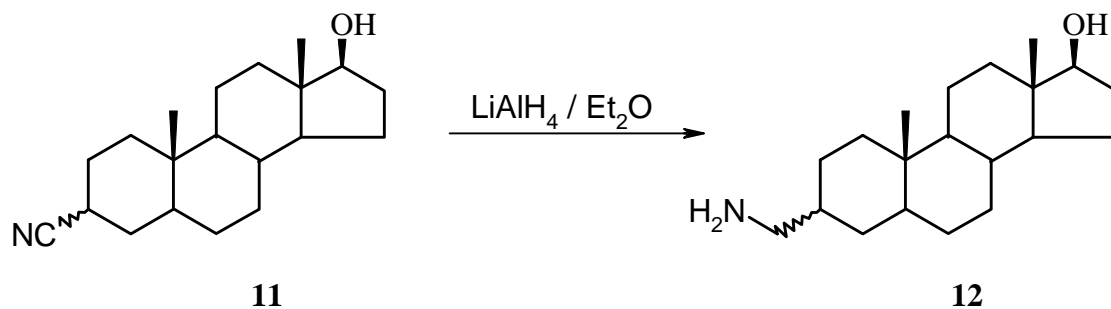


Abb. 16: Darstellung von 3-Aminomethyl-5α-androstan-17β-ol (**12**)

4.2. Funktionalisierung der Hydroxylgruppe in 17-Stellung

4.2.1. Acylierung von DHT

Die übliche Veresterung von DHT mit Essigsäurederivaten in der Variante nach Einhorn liefert in diesem Fall ein schwer zu trennendes Gemisch mit sehr mäßiger Ausbeute (weniger als drei Prozent analysenreines Produkt). Eine viel bessere Methode ist die Verwendung von Essigsäure bzw. Essigsäureanhydrid mit dem Katalysator p-Dimethylaminopyridin (DMAP) und dem wasserentziehenden Mittel Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)⁸⁻¹¹ (Abb. 17). Auf diese Art und Weise lässt sich nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol und Isopropanol der literaturbekannte¹⁷¹ Ester **13** in fast 20prozentiger Ausbeute analysenrein erhalten, welches etwa acht Prozent der DHT – Wirksamkeit aufweist.

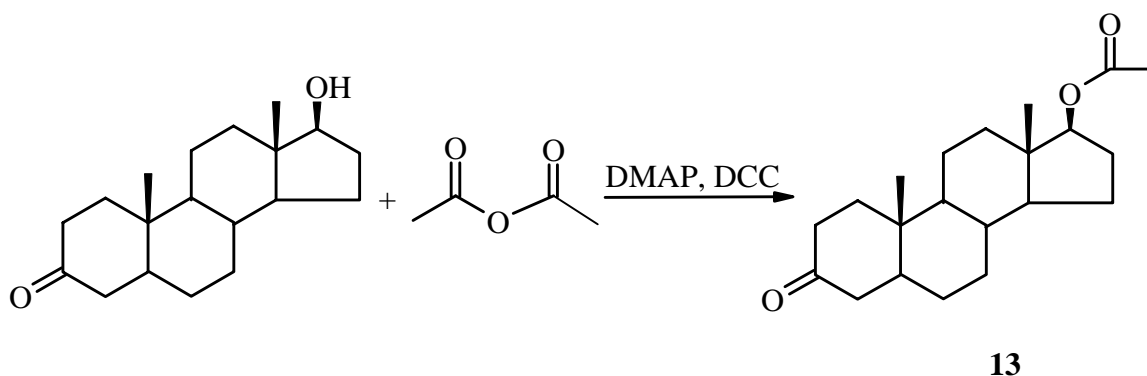


Abb. 17: Darstellung von 5α-Androstan-17β-acetoxy-3-on (**13**)

4.2.2. Oxidation der Hydroxylgruppe

Die Oxidation der Hydroxylgruppe in 17-Stellung gelingt glatt mittels Natriumdichromat in Eisessig¹² zur analysenreinen Verbindung **14**, welche das wichtigste Abbauprodukt im Stoffwechselmetabolismus der Androgene darstellt.

Seine androgene Wirksamkeit beträgt etwa ein Prozent bezogen auf den Standard, was auf die bezüglich der Ketogruppe an C-3 beim DHT größere Bedeutung der Hydroxygruppe an C-17 für das Zustandekommen androgener Wirksamkeit hinweist.

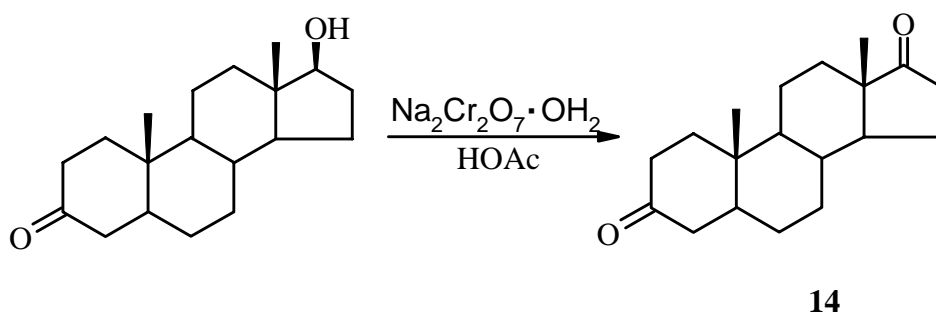


Abb. 18: Darstellung von 5 α -Androstan-3,17-dion (**14**)

4.2.3. Chlorierung des DHT

Die Bildung von Halogenverbindung **15** konnte nach der üblichen Darstellungsweise¹³ weder mit Thionyl- noch Sulfurylchlorid erreicht werden, es gab keine spektroskopischen Hinweise auf deren Vorhandensein. Die unter recht milden Bedingungen ablaufende Appel-Reaktion¹⁴ jedoch liefert die chlorierte Verbindung **15** analysenrein in immerhin über 60 Prozent Ausbeute. Da in der Appel-Reaktion Chlorierungen im wesentlichen stereospezifisch unter Inversion^{14,168} der Konfiguration verlaufen, und der Drehwinkel gegenüber dem DHT ($[\alpha]_D^{25} = +36$ (c 1.35, CHCl₃)) sein Vorzeichen auf $[\alpha]_D^{25} = -13$ (c 1.55, CHCl₃) (**15**) wechselt, ist davon auszugehen, dass tatsächlich die α -Konfiguration vorliegt.

Seine Wirksamkeit als Androgen beträgt ebenfalls nur etwa 1 Prozent der des DHT. Diese Tatsache scheint ein weiteres Indiz für die größere Rolle der Hydroxygruppe im DHT zu sein, konnte aber leider nicht durch Darstellung des β -Stereoisomeren verifiziert werden.

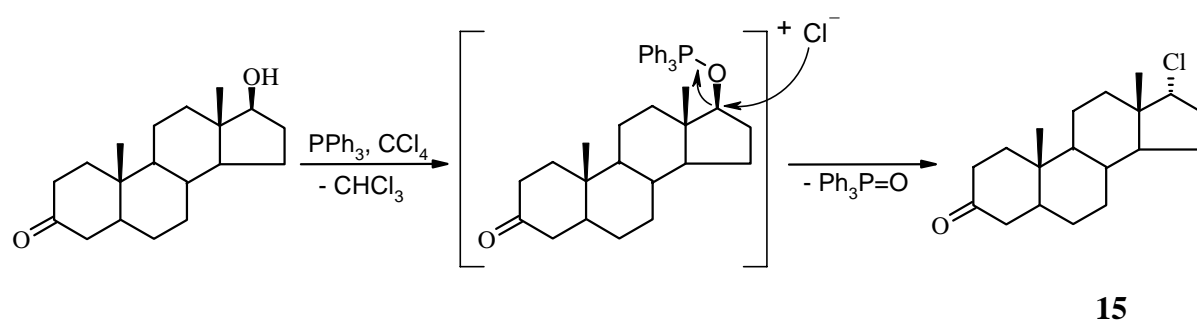


Abb. 19: Darstellung von 17 α -Chlor-androstan-3-on (**15**)

4.2.4. Reduktion der Hydroxylgruppe

4.2.4.1. Darstellung des Thioameisensäure- O-phenylesters

Die noch nicht literaturbekannte Verbindung **16** konnte mittels Umsetzung von DHT mit Chlorthioameisensäure-O-phenylester¹⁵ in Methylenchlorid nach mehrfacher Umkristallisation aus kaltem Aceton analysenrein synthetisiert werden.

Ihre Wirksamkeit im Test beträgt über vier Prozent der des Standards.

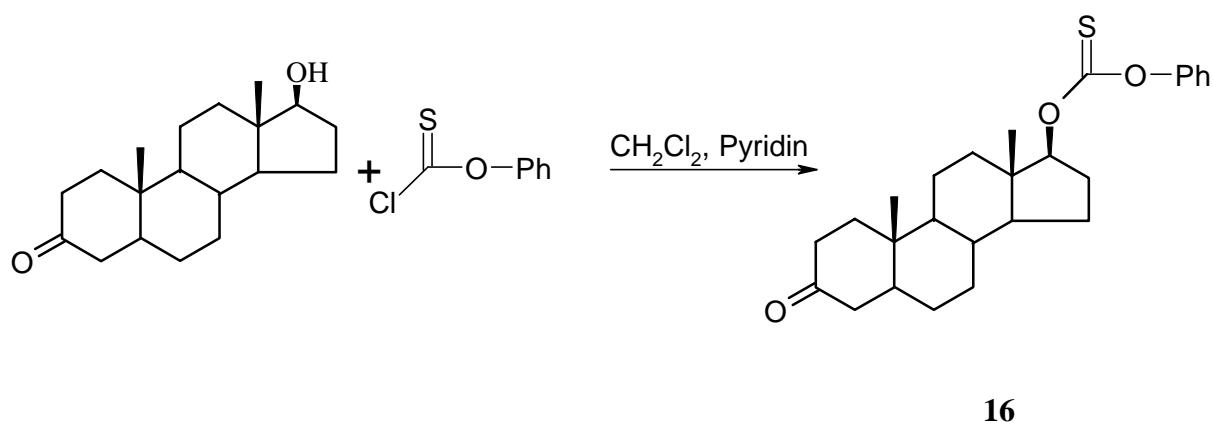


Abb. 20: Darstellung von 3-Oxo-5 α -androstan-17 -O-phenyl- β -thioameisensäureester (**16**)

Des weiteren konnten aus kaltem Aceton Kristalle gewonnen werden, die zur Aufnahme einer Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Dies war in diesem Falle nicht so leicht, da die plattenförmigen Kristalle ziemlich dünn sind, und damit gute Reflexe schwer zu erhalten sind. (**Abb. 20a im Anhang**)

4.2.4.2. Reduktion des Thioameisensäure- O-phenylesters

Die radikalische Reduktion^{15,16,117} von Verbindung **16** mit dem äußerst toxischen Tributylzinnhydrid und dem Radikalstarter AIBN liefert nur eine geringe Ausbeute an Keton **17**, die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus wässrigem Aceton und wässrigem Ethanol.

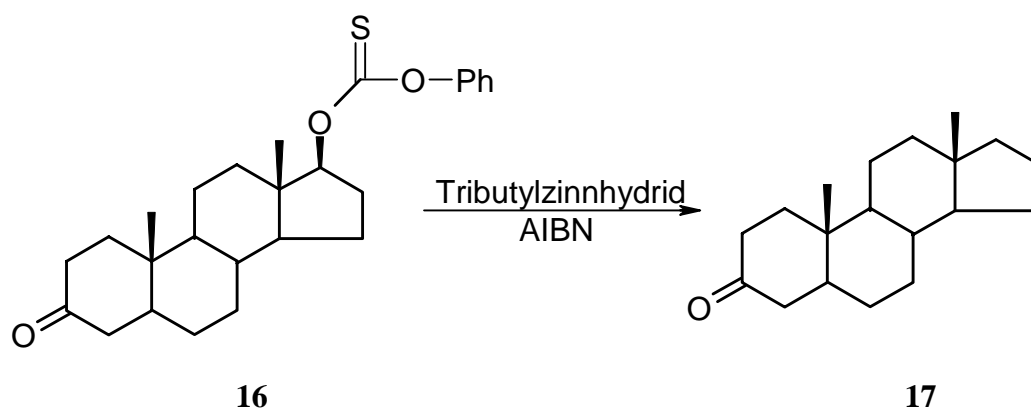


Abb. 21: Darstellung von 5 α -Androstan-3-on (**17**)

4.2.5. Veretherung der Hydroxylgruppe mit Isopropyliodid

Die Veretherung des Dihydrotestosterons mit Isopropyliodid mithilfe der Base Natriumhydrid in Tetrahydrofuran¹⁷ ergibt nach entsprechender Aufarbeitung leider ein Gemisch an verschiedenen nicht näher identifizierten Substanzen, deren Hauptbestandteil jedoch das Edukt DHT darstellt.

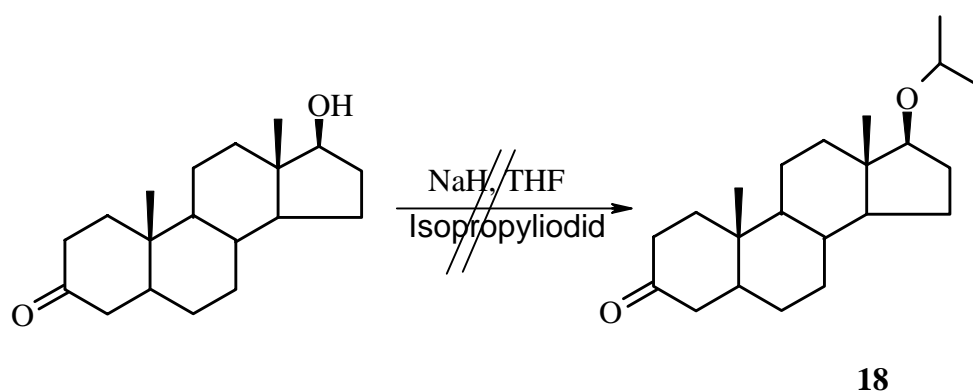


Abb. 22: Darstellung von 17 β -Isopropoxy-5 α -androstan -3-on (**18**)

4.2.6. Saure Eliminierung der Hydroxylgruppe mit Phosphorsäure

Das ungesättigte Keton **19** konnte bereits durch Esterpyrolyse erhalten werden¹⁶¹. Es sollte hier jedoch versucht werden, die Verbindung auf klassische Weise einfacher, und damit wesentlich billiger darzustellen.

Die Eliminierung von Wasser aus dem DHT ergibt mit Phosphorsäure am Wasserabscheider lediglich geringe NMR-spektroskopisch nachweisbare Mengen an gewünschtem Produkt **19**. Bei den Reaktionsbedingungen ist jedoch dennoch darauf zu achten, die Temperatur nicht zu hoch einzustellen, sondern lieber längere Kontaktzeiten zu wählen, da ab etwa 150 °C merklich die braunen Polymerisationsprodukte zum Hauptprodukt werden und somit die Ausbeute an gewünschtem Produkt noch um ein Vielfaches geringer ausfällt. Auch die weitere Aufarbeitung gestaltet sich dabei wesentlich schwieriger.

Daß nicht etwa eine Wagner-Meerwein-Umlagerung der Methylgruppe an C-18 nach C-17 stattfindet, zeigt sich im ¹H-NMR, in welchem die Methylgruppe an C-18 zu tieferem Feld hin verschoben werden müsste.

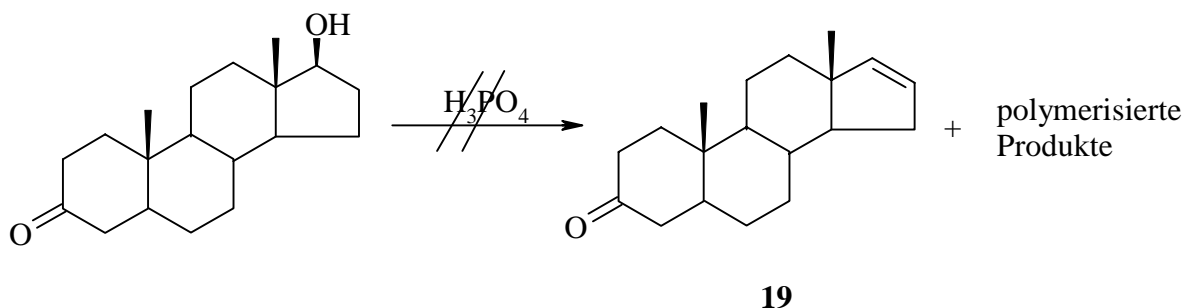


Abb. 23: Darstellung von 5 α -Androst-16-en-3-on (**19**)

4.2.7. Methylenverbrückte „Dimerisierung“ von DHT

Die methylenverbrückte Verknüpfung von Phenolen bereitet mit schwachen Basen keinerlei Schwierigkeiten, während jedoch die Verwendung der gleichen Basen im selben Artikel¹⁹ bei aliphatischen Alkoholen wegen ihrer vielfach geringeren Säurenwirkung als Mittel der Wahl in Zweifel zu ziehen ist. Deshalb wurde hier Natriumhydrid in Methylenchlorid als Base verwendet, um den sekundären Alkohol zu deprotonieren. Das Gemisch wurde dann

unter Verwendung von Tricaprylmethylammoniumchlorid 24 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Diese Reaktion lieferte in diesem Fall aber nicht das gewünschte, in der Literatur¹⁷² nach anderer Methode mit einer Ausbeute von 4 % synthetisierte Produkt.

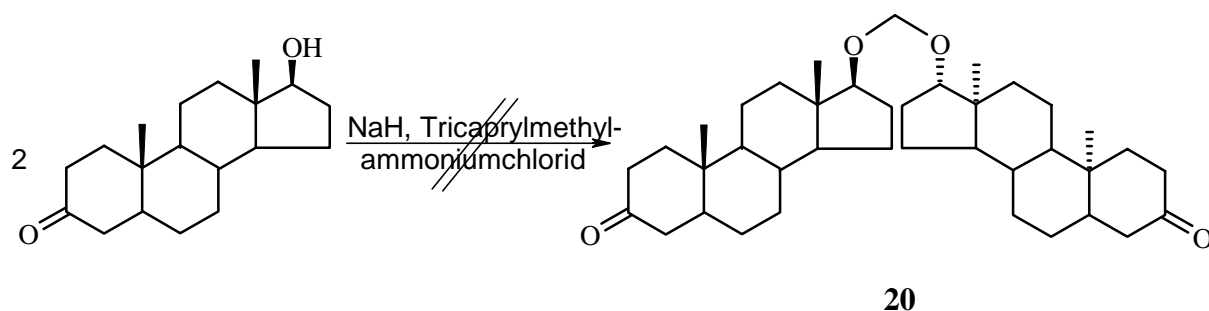


Abb. 24: Darstellung von Bis-(-5α-androstan-3-on-17β-oxy-)-methan (**20**)

4.3. Reduktion von *trans*-Androsteron

Die Reduktion von *trans*-Androsteron mittels Natriumboranat in Methanol gelingt glatt und liefert den Alkohol **21** in annähernd 100prozentiger Ausbeute. Wie auch das Diketon **14** zählt diese Substanz zu den Stoffwechselendprodukten der androgenen Steroide.

Der Drehwinkel beträgt $[\alpha]_D^{25} = +11$ (c 1.60, EtOH), was dem in der Literatur gefundenen Wert für das 17β-Isomere entspricht ($[\alpha]_D^{25} = +12$ (c 1.13, EtOH)¹⁸¹), während das 17α-Isomere einen Drehwinkel von $[\alpha]_D^{25} = -11$ (c 1.00, CHCl₃) aufweist.

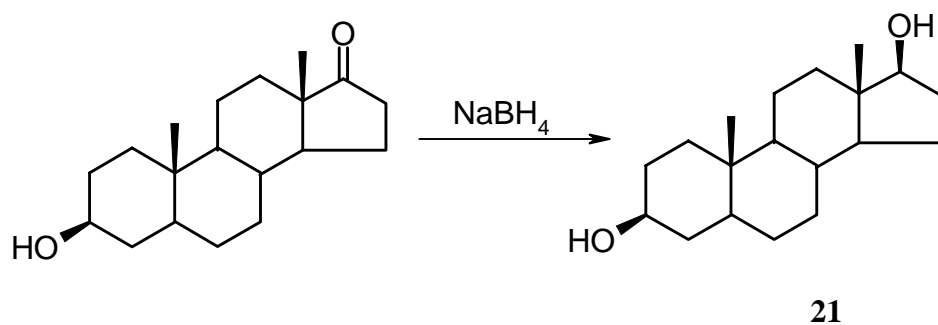


Abb. 25: Darstellung von 3β-Hydroxy-5α-androstan-17β-ol (**21**)

5. Darstellung von Derivaten des Testosterons

5.1. Funktionalisierung der Ketogruppe in 3-Stellung

5.1.1. Ketalisierung mit Glykol

Die literaturbekannte Verbindung^{156,174} **22** konnte in etwa 20prozentiger Ausbeute durch Rückflusssochen am Wasserabscheider von Testosteron mit Ethylenglykol in Toluol und Adipinsäure als Katalysator erhalten werden.

Die Verwendung von Bortrifluoridetherat wie beim entsprechenden DHT-Derivat **6** ergibt dabei zwar im allgemeinen wesentlich bessere Ausbeuten als die hier angewandten klassischen Methoden^{157,158} des Rückflussschens am Wasserabscheider unter Katalyse mit Adipinsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bei diesem α , β - ungesättigten Keton **22** konnte jedoch keinerlei Umsetzung beobachtet werden.

Die Bindungsaffinität an den Rezeptor beträgt etwa 7 Prozent des Standards Dihydrotestosteron.

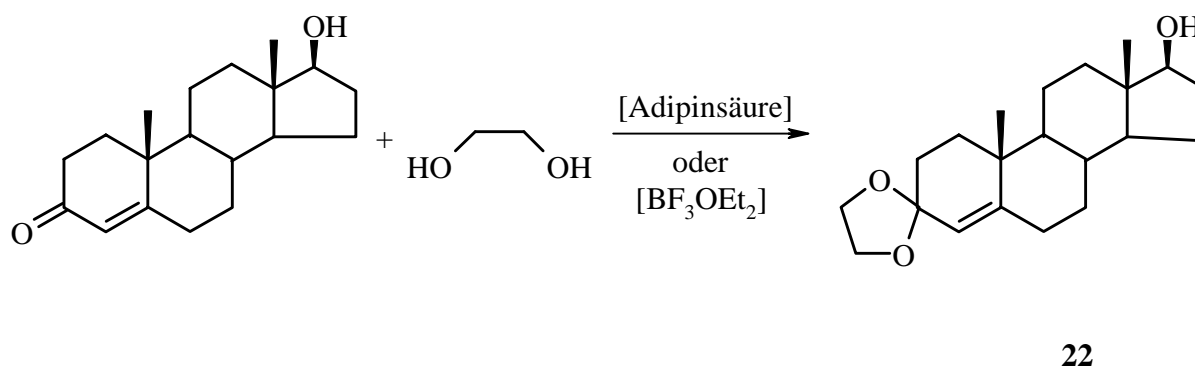


Abb. 26: Darstellung von 3,3-(Ethylendioxy)-androst-4-en-17 β -ol (**22**)

5.1.2. Reduktion der Keto- zur Alkylgruppe

5.1.2.1. Synthese des Dithioketals mit 1,2-Ethandithiol

Die unter Verwendung von Bortrifluoridetherat^{5,162} analysenrein erhaltene Verbindung **23** weist die gleiche Verdrängungskurve auf wie das entsprechende DHT-Analoge **7**, während Testosteron etwa zehnmal schwächer verdrängt als DHT selbst. Entweder liegt der Faktor zehn also innerhalb der Messgenauigkeit des biochemischen Verfahrens, was leider zum derzeitigen Zeitpunkt nicht auszuschließen ist, oder die Wirkung der Doppelbindung im Testosteron tritt gegenüber der voluminösen Ethylendithiogruppe stärker in den Hintergrund.

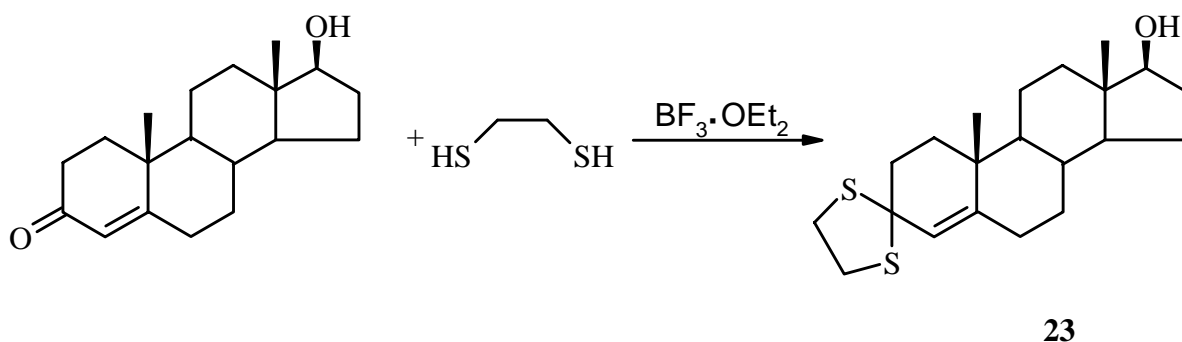


Abb. 27: Darstellung von 5α-Androstan-17β-ol-3-ethylendithioketal (**23**)

5.1.2.2. Reduktion des Dithioketals mit Raney-Nickel

Die mit Raney-Nickel in wässrigem Ethanol aus dem Dithioketal **23** erhaltene analysenreine Substanz **24** ist literaturbekannt^{5,162}, wurde aber im Gegensatz dazu durch Umkristallisieren aus Petrolether oder Sublimation dargestellt. Dies steht im Gegensatz zur Literaturstelle¹⁶², da die Verbindung in Ethanol äußerst gut löslich ist, und somit nicht darin einfach umkristallisiert werden kann.

Sie weist nach ersten Tests eine um etwa 25fach geringere Verdrängung als DHT selbst auf. Der große Platzbedarf der Ethylendithio-Gruppen hindert die Anbindung an den Rezeptor also offenbar stärker als das Fehlen der funktionellen Gruppe an C-3.

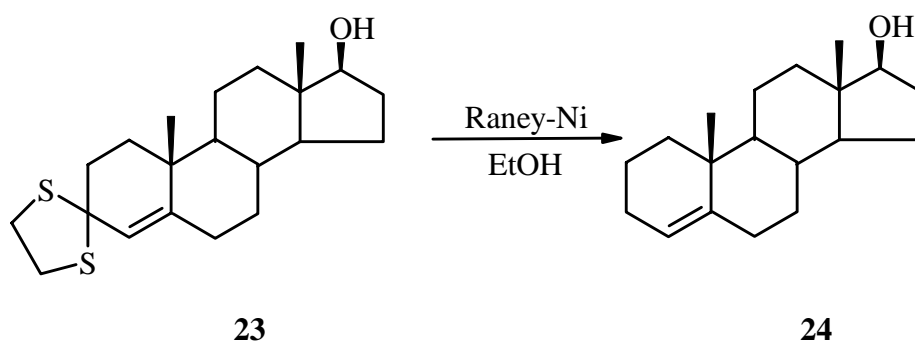


Abb. 28: Darstellung von 5 α -Androstan-17 β -ol (24)

5.1.3. Reduzierende Aminierung der Ketogruppe

5.1.3.1. Darstellung des Oxims

Die Darstellung des Oxims¹⁵⁴ **25** von Testosteron mit Hydroxylamin in basischer Lösung gelingt wie die des entsprechenden Oxims **9** ebenfalls mit 86 Prozent an analysenreinem Produkt. Die analysenreine Darstellung gelang allerdings erst nach einer Vielzahl von Umkristallisierungsversuchen aus wässrigem Ethanol.

Seine Wirksamkeit beträgt nur ein Tausendstel der des DHT.

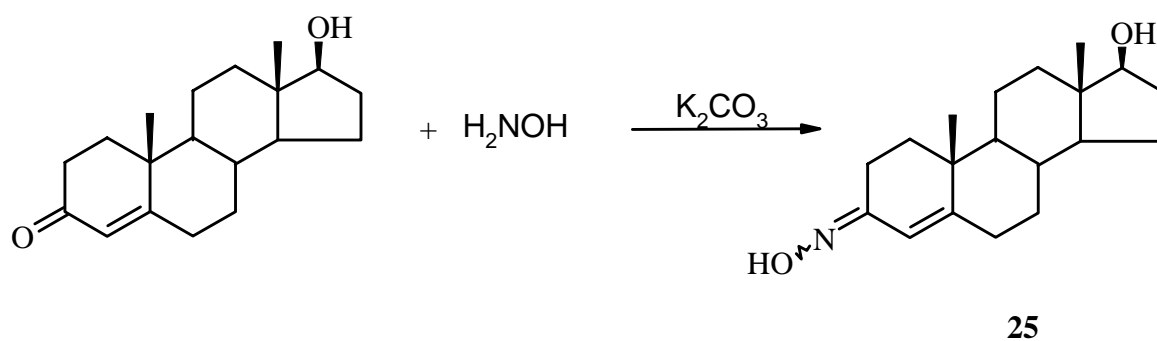


Abb. 29: Darstellung von 5 α -Androstan-17 β -ol-3-oxim (25)

5.1.3.2. Reduktion des Oxims 25

Die Reduktion des Oxims **25** gelingt ebenso wie die des entsprechenden DHT-Analogen **9** nur in sehr schlechter Ausbeute. Das Produkt, Amin⁴⁹⁻⁵¹ **26**, kann massenspektroskopisch zwar nachgewiesen, aber nicht weiter aufgereinigt werden. Auch neigt es sehr stark dazu, sich beim Aufarbeiten zu braunen zähflüssigen Produkten umzusetzen.

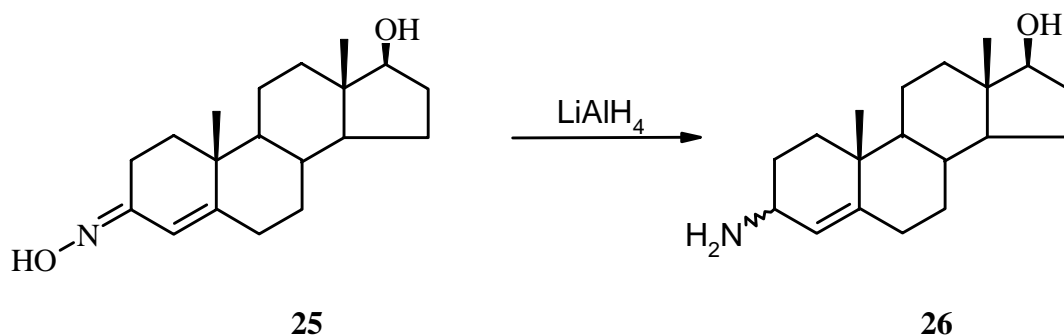


Abb. 30: Darstellung von 3-Amino-androst-4-en-17β-ol (**26**)

5.2. Funktionalisierung der Hydroxylgruppe in 17-Stellung von Testosteron

5.2.1. Acylierung von Testosteron

Die literaturbekannte Verbindung **27** wurde nach der Einhornvariante²⁰ der Schotten-Baumann-Reaktion durch die Umsetzung von Testosteron mit Acetylchlorid in Pyridin erhalten. Die Ausbeute ist niedrig, sie beträgt nur rund 26 % nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton. Bessere Ausbeuten von etwa 69 % liefert dagegen die ebenfalls durchgeführte Umsetzung mit DMAP und DCC⁸⁻¹¹ (**siehe Experimenteller Teil**).

Die Verbindung besitzt im Vergleich mit Dihydrotestosteron eine etwa dreiprozentige Bindungsaffinität an den Androgenrezeptor.

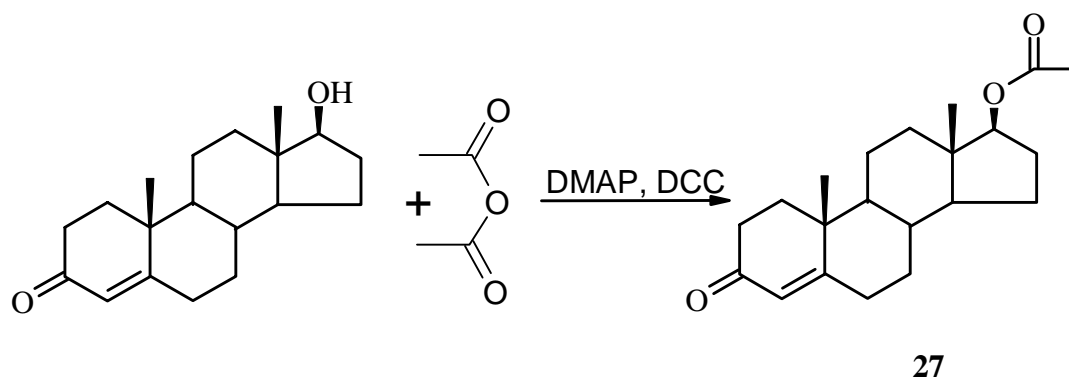


Abb. 31: Darstellung von 17β-Acetyl-androst-4-en-3-on (**27**)

5.2.2. Veretherung der Hydroxylgruppe von Testosteron

5.2.2.1. Veretherung von Testosteron mit Ethyliodid

Der nach einer Standardmethode¹⁷ herzustellende Ethylether **28** konnte nur äußerst schwierig durch verschiedene Umkristallisierungsschritte vom Testosteron abgetrennt werden. Obwohl eine korrekte Analyse einer kleinen Probenmenge vorliegt, die auch dem Test unterzogen wurde, konnte das Produkt nur unvollständig abgetrennt werden, wie aus dem NMR-Spektrum der Hauptfraktion ersichtlich wird, in dem die Signale der Ethylgruppe nur mit deutlich zu kleinem Integral erkennbar sind.

Auch die Umsetzung von Testosteron mit Ethyliodid und Nickelacetylacetonat¹⁷⁵ führte nicht zum Erfolg.

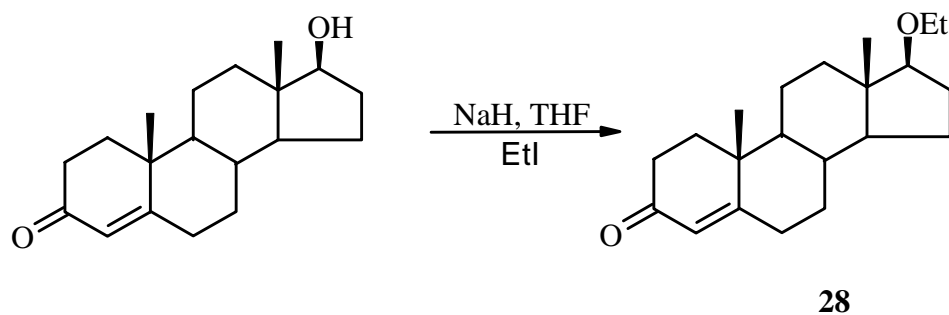


Abb. 32: Darstellung von 17β-Ethoxy-androst-4-en-3-on (**28**)

5.2.2.2. Versuch der Darstellung des *tert*-Butylethers 29

Die *tert*-Butylether sekundärer Alkohole lassen sich im allgemeinen nicht so leicht synthetisieren, wie ihre primären Analoga, jedoch sind auch für ihre Darstellung gute Synthesemethoden in der Literatur beschrieben²². Dazu wird der entsprechende Alkohol mit Trichloracetimid-*tert*-butylester und dem Katalysator Bortrifluoridetherat umgesetzt, wobei nach entsprechender Aufarbeitung hier jedoch nur wieder das eingesetzte Testosteron isoliert werden konnte.

Auch die Darstellung des entsprechenden *tert*-Butylesters aus Testosteron mit Pivalinsäure nach der unter 4.2.1. erwähnten Methode⁸⁻¹¹ führte zu keinem Erfolg.

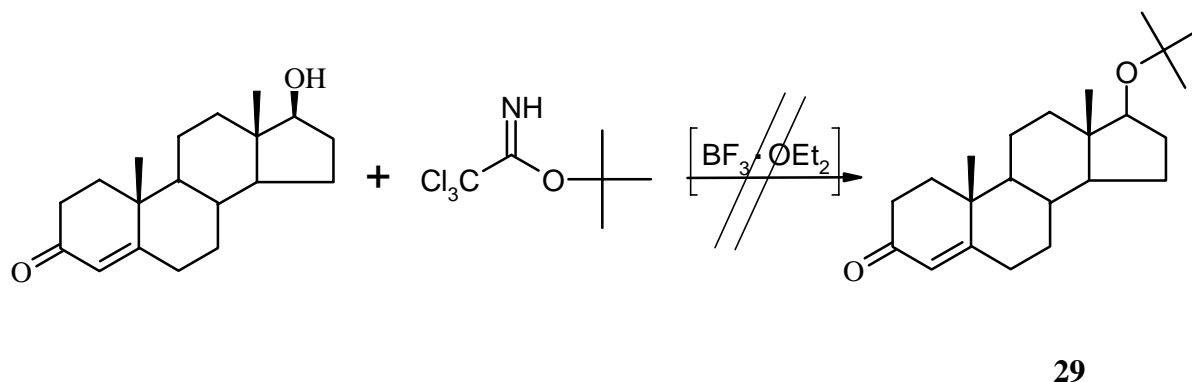


Abb. 33: Darstellung von 17β-*tert*-Butoxy-androst-4-en-3-on (29)

5.2.3.1. Chlorierung des Testosterons

Mithilfe der sehr milden Appel-Reaktion¹⁴ konnte **30** dargestellt werden, während es nach der in der Literatur bekannten Reaktionen²¹ mittels Thionyl- oder Sulfurylchlorid nicht dargestellt werden konnte. So konnte jedoch die Chlorverbindung mit über 70 Prozent Ausbeute analysenrein erhalten werden.

Seine androgene Wirksamkeit beträgt nur etwa ein Prozent der des DHT.

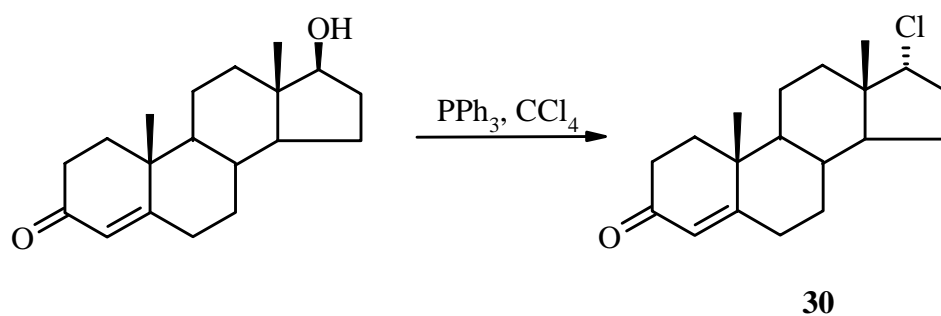


Abb. 34: Darstellung von 17 α -Chlor-androst-4-en-3-on (**30**)

5.2.3.2. Basische Eliminierung von **30** mit DBU

Die Eliminierung von Halogenverbindungen mit der Base DBU ist eine gängige Methode¹⁸, die jedoch für **30** bei 90 °C und einer Kontaktzeit von etwa einer halben Stunde nicht das gewünschte Produkt **94** liefert, sondern nur wieder das Edukt. Auch bei längerer Umsetzung (drei Stunden) findet keine Reaktion statt, bei höherer Temperatur jedoch werden höhermolekulare braune Polymerisationsprodukte gebildet, deren weitere Aufreinigung nicht gelingt.

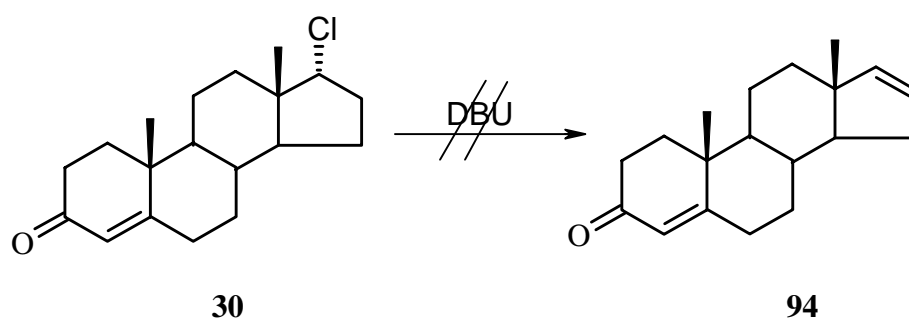


Abb. 35: Darstellung von Androst-4,16-dien-3-on (**94**)

5.2.4. Versuch der Aminierung von 30

Die Synthese des Amins **31** wurde nach einer klassischen Gabrielsynthese²³⁻²⁵ in der Variante nach Ing-Manske²⁶ durchgeführt. Leider konnte das gewünschte Produkt nicht zur Kristallisation gebracht werden, und andere Reinigungsmethoden führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Es konnte damit nicht als Reinsubstanz isoliert werden.

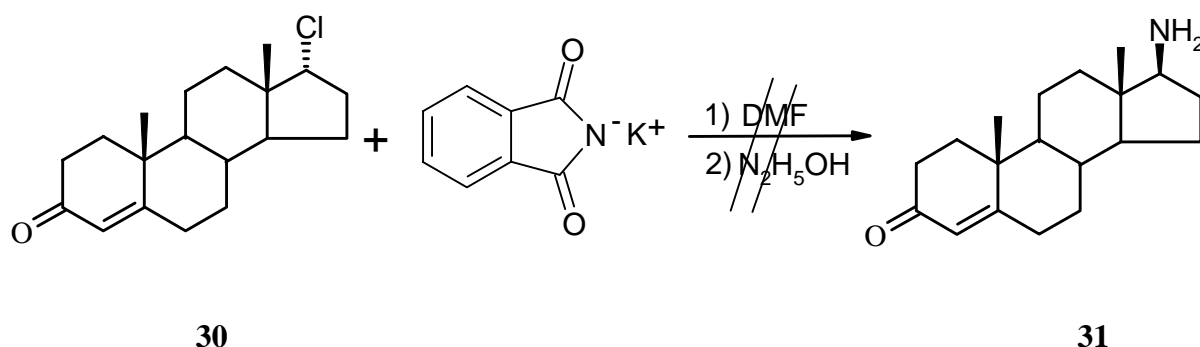


Abb. 36: Darstellung von 17-Amino-androst-4-en-3-on (**31**)

5.2.5. Oxidation der Hydroxylgruppe von Testosteron

Die Oxidation des Testosterons in 17-Stellung mittels Natriumdichromat in Eisessig zur analysenreinen Verbindung **32** gelingt glatt, seine androgene Wirksamkeit beträgt etwa ein halbes Prozent der Wirkung des DHT. Dies weist auf die relativ große Bedeutung der Hydroxygruppe in 17-Stellung im Vergleich zur Ketofunktionalität an C-3 hin.

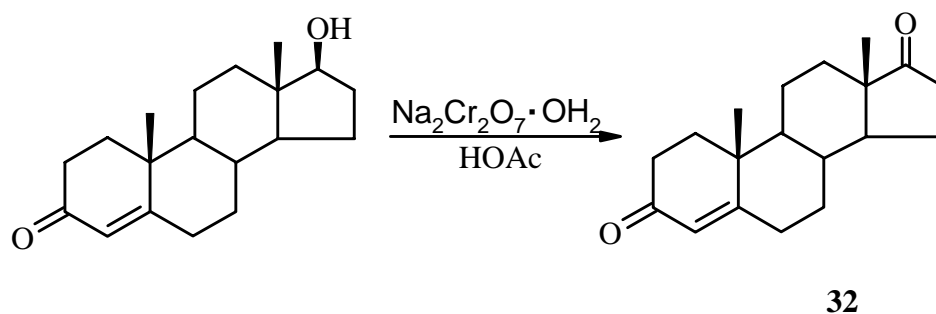


Abb. 37: Darstellung von 5α-Androst-4-en-3,17-dion (**32**)

5.2.6. Versuch der Reduktion beider funktioneller Gruppen

5.2.6.1. Darstellung von 5 α -Androstan-3,17-bis-(ethyldithioketal)

Die Synthese von **33** erfolgt auf üblicher Darstellungsweise²⁷, jedoch mit Bortrifluoridetherat anstelle von *p*-Toluolsulfonsäure, und liefert das analysenreine Bisdithioketal **33** in 60prozentiger Ausbeute. Aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in wässrigem Alkohol bzw. reinem Alkohol konnte die Wirksamkeit dieser Verbindung nicht überprüft werden, da diese Lösemittel als Voraussetzung für den z. Zt. verfügbaren Test unbedingt erforderlich sind.

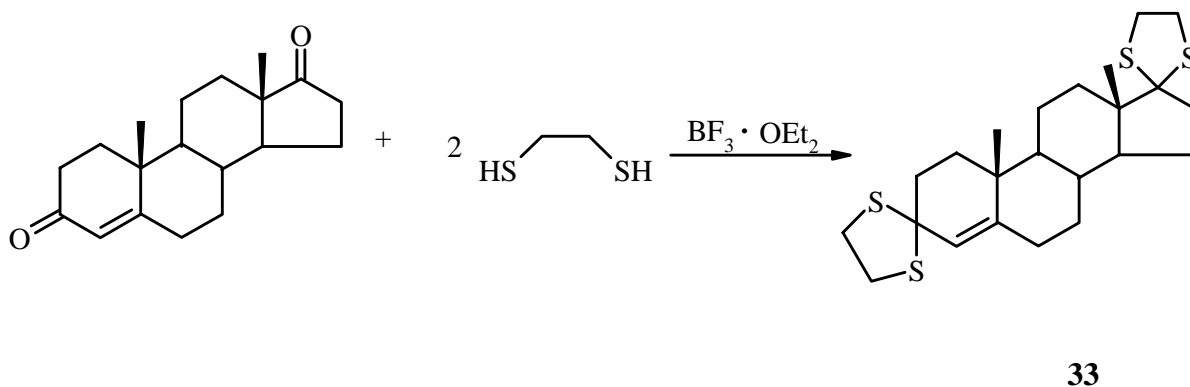


Abb. 38: Darstellung von 5 α -Androstan-3,17-bis-(ethyldithioketal) (**33**)

5.2.6.2. Versuch der Reduktion von **33** mit Raney-Nickel

Die Reduktion des Bisdithioketals **33** gelingt nur äußerst schwierig. Die Ausbeute an Alken **34**¹⁶¹ ist leider sehr gering, und die Aufarbeitung führte leider nicht zu dem analysenreinenreinen Produkt **34**.

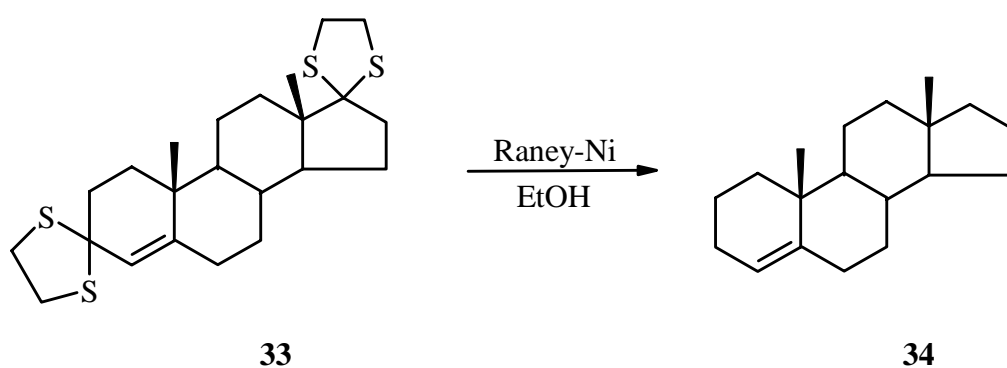


Abb. 39: Darstellung von Androst-4-en (**34**)

5.3. Versuch der Synthese von 3-Thioxo-androst-4-en-17 β -acetat

Bei der Darstellung von 17 β -Acethyl-3-thiotestosteron mittels Lawesson-Reagenz¹⁶⁴ konnte zwar kurzfristig nach dem Chromatographieren über Kieselgel unter Argon und Lichtausschluss eine Substanz mit violetter Farbe isoliert werden, die sich jedoch innerhalb weniger Stunden in eine sirupöse braune Masse umwandelt, deren Massenspektrum auf das Vorhandensein von Verbindung **35** hinweist. Die weitere Reinigung gestaltet sich wegen des sehr schwer abzutrennenden Schwefels und weiterer Abbauprodukte als äußerst schwierig. Laut Literatur²⁸ ist es bei allen ähnlichen Reaktionen an den Steroiden unerlässlich, die Hydroxylgruppe an C-17 zu schützen, da sonst nicht die zumeist kurzlebigen Thioketone dargestellt werden können. Die Bildung der Dimerisationsprodukte stellt dabei das größte Problem dar.

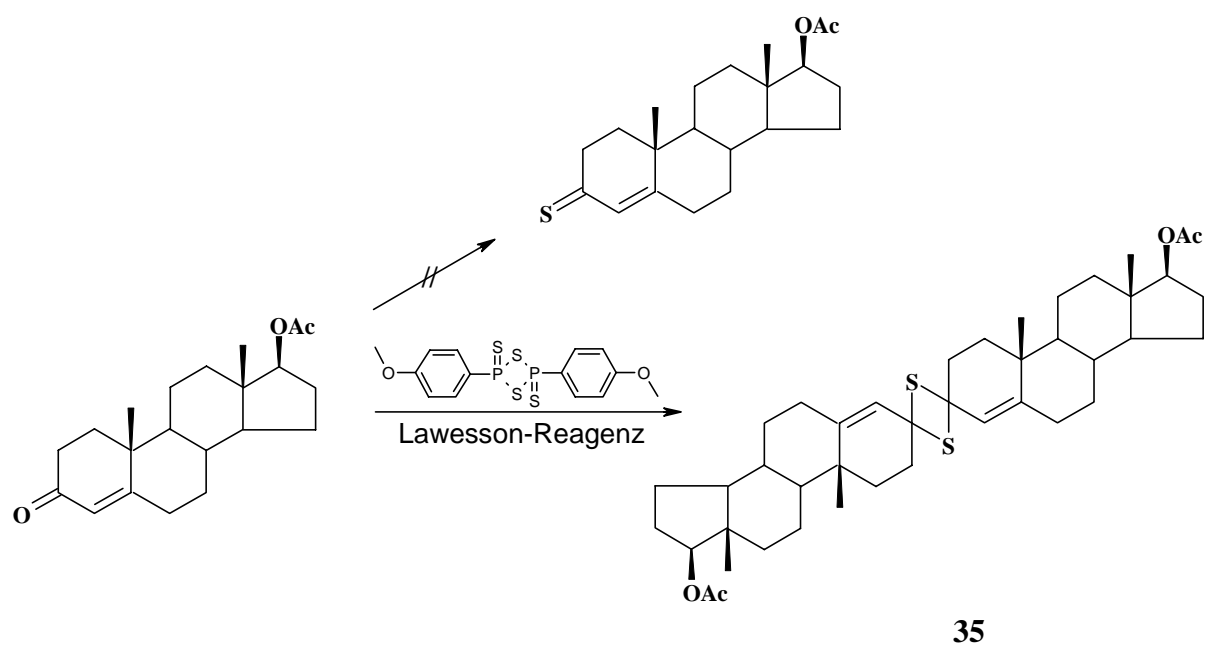


Abb. 40: Darstellung von 17 β -Acetyl-3-thiotestosteron (35)

5.4. Versuch der Epoxidierung der Doppelbindung von Testosteron

Bei der Epoxidierung ist im allgemeinen zu beachten, dass v.a. bei der Verwendung von Persäuren die Baeyer-Villiger-Oxidation leicht zur bestimmenden Reaktion werden kann. Daher wurde die Oxidation hier mit 30prozentigem Wasserstoffperoxid¹¹⁵⁻¹¹⁶ durchgeführt, das gewünschte Reaktionsrohprodukt, eine zähflüssige ölige Substanz, konnte aber nicht wie in der Literatur beschrieben²⁹ zur Kristallisation gebracht und auch mit anderen Methoden nicht als Reinsubstanz daraus erhalten werden. Dennoch liegt Verbindung **32** vor.

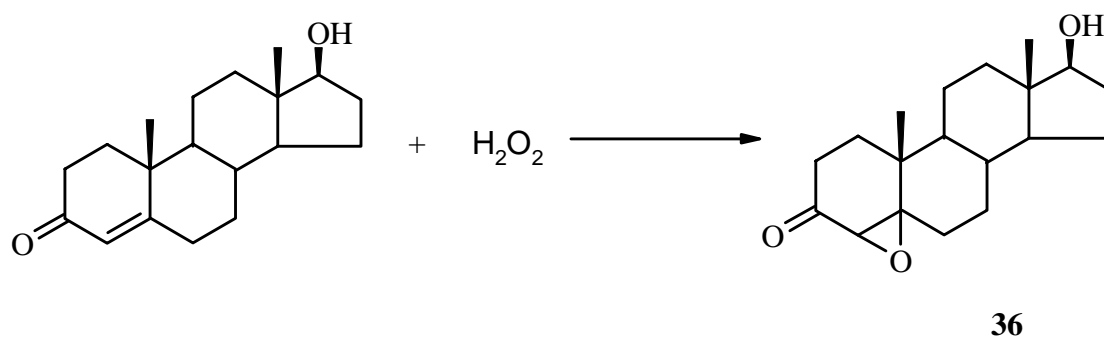


Abb. 41: Versuch der Darstellung von 3,4-Epoxy-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on (**36**)

6. Darstellung von Teilstrukturen des Dihydrotestosterons bzw. Testosterons

Interessant wäre es, ob evtl. bereits Fragmente des Testosterons bzw. Gemische derselben androgen wirksam sind, ob also das Vorhandensein zweier polarer Gruppen in einem Molekül für die Hormonwirkung notwendig ist, bzw. beide Teilstrukturen des Testosterons am Rezeptor eingepasst werden, und so ihre Wirkung entfalten können.

6.1. Darstellung von *rac*-(±)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-methyl-2(3*H*)-naphthalinon

Die Darstellung der Ringe A und B erfolgt über die Umsetzung des Silylenolethers des 2-Methylcyclohexanons mit Methylvinylketon^{31,32} in einer sog. Robinson-Annelierung¹⁸². Die Verbindung **37** konnte jedoch auf diese Weise nicht analysenrein dargestellt werden. Glücklicherweise konnte die Substanz jedoch als Reinsubstanz (in *S*(+)-Konfiguration) vom Arbeitskreis Prof. A. Weiß für den Test zur Verfügung gestellt werden. Sie weist allerdings ebenso wie das Racemat keinerlei androgene Wirksamkeit auf, vermag also nicht das DHT vom Rezeptor zu verdrängen, zumindest bei den am synaptischen Spalt üblichen Hormonkonzentrationen.

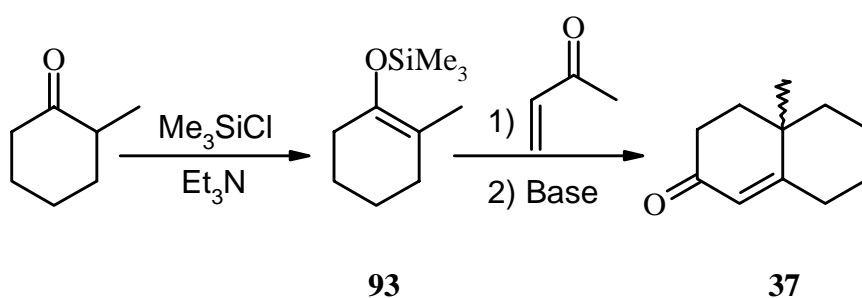


Abb. 42: *rac*-(±)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-methyl-2(3*H*)-naphthalinon (**37**)

6.2. Darstellung von 7-Methyl-octahydro-inden-1-ol

Leider konnte das aus den Ringen C und D bestehende Teilstück (**Abb. 1**) des Testosterons **39** nicht dargestellt werden. Eine Möglichkeit für dessen Synthese wäre eine durch die

Lewisäure Aluminiumchlorid katalysierte Diels-Alder-Reaktion zwischen 2-Methylcyclopent-2-enon und 3-Sulfolen (als Quelle des 1,3-Butadiens)³³⁻³⁵ und anschließender Reduktion von 7a-Methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-one **38**³⁶. Beim ersten Schritt entstehen jedoch polymere schwarze Produkte, deren weitere Aufreinigung sich als äußerst schwierig erweist, so dass der zweite Reaktionsschritt¹³⁴ nicht durchgeführt werden konnte.

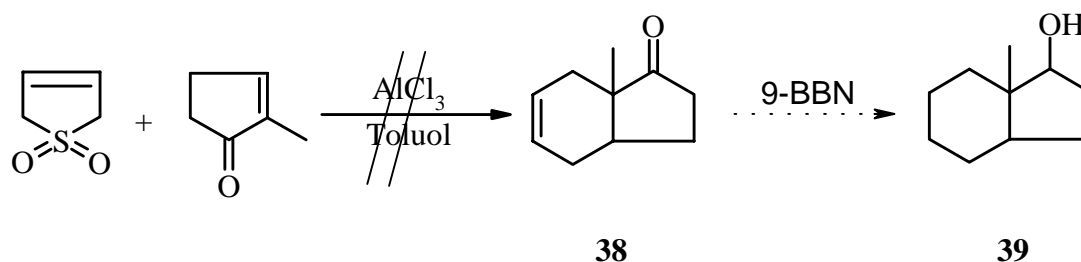


Abb. 43: 7-Methyl-octahydro-inden-1-ol **39**

6.3. Darstellung von 5,7a-Dimethyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-one

Da die Reinigung von **38** große Schwierigkeiten bereitet, wurde versucht, das Keton **40** in einer Diels-Alder-Reaktion gemäß Literatur^{32,33} zu synthetisieren. Leider ergibt diese Reaktion ebensolche Produkte wie die vorausgehende Reaktion, so dass auch dieses Produkt leider nicht analysenrein isoliert werden konnte.

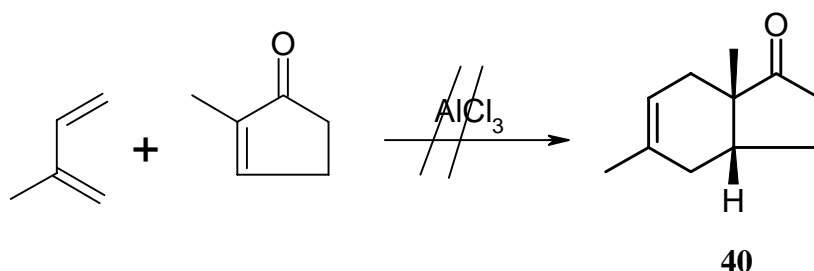


Abb. 44: 5,7a-Dimethyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-on **40**

6.4. Darstellung von (+)-(7a*S*)-7,7a-Dihydro-7a-methyl-1,5(6*H*)-indandion

6.4.1. Darstellung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion

Die Umsetzung von Methylvinylketon in einer Michael-Addition zu **41** durch sechstägiges Rühren in Acetonitril unter Argon³⁷ gelingt glatt mit 70prozentiger Ausbeute nach dem Destillieren.

Dieses Triketon weist im Test keine hormonelle Wirksamkeit auf.

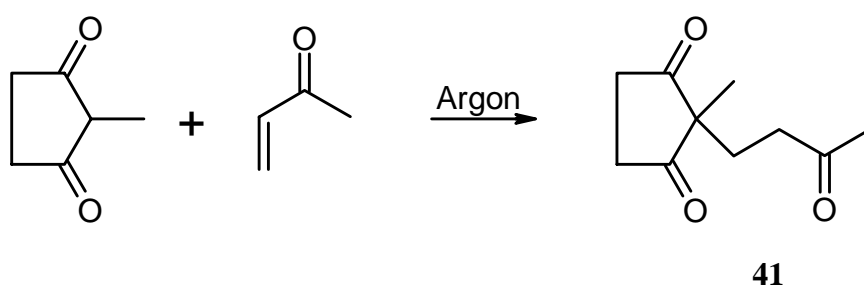


Abb. 45: 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion **41**

6.4.2. Stereoselektiver Ringschluss

Um den Ringschluss in **41** enantioselectiv ausführen zu können, bedarf es eines chiralen Reagenzes, welches in diesem Fall das in äquimolarer Menge eingesetzte (*S*)-Prolin ist. Das gewünschte Produkt **42** konnte aber entgegen der Literatur³⁸ nicht zur Kristallisation gebracht werden, auch das Massenspektrum ergab keinerlei Hinweis auf eine Umsetzung.

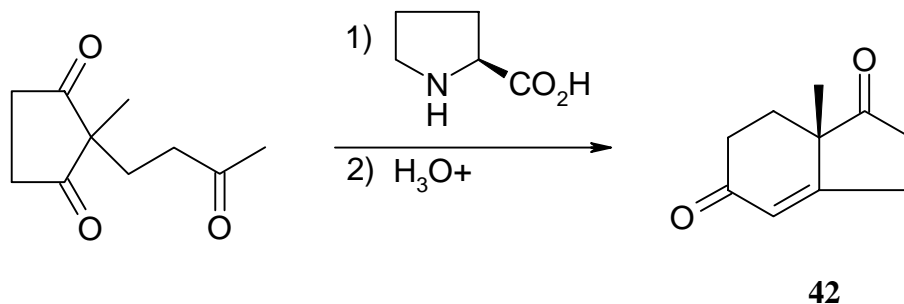


Abb. 46: (+)-(7a*S*)-7,7a-Dihydro-7a-methyl-1,5(6*H*)-indandion **42**

6.5. Darstellung von Tridecan-3,11-dion

Eine interessante Frage ist es, ob auch offenkettige Moleküle analog zur Alkylkette des Nonylphenols am östrogenen Rezeptor sich evtl. an den androgenen Rezeptor so anpassen können, dass eine DHT-Verdrängung statt findet. So wurde das literaturbekannte¹⁷⁶ Diketon **43** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Tetrahydrofuran über das Eintropfen des Ethyl-Grignardreagenzes in Azelainsäurechlorid dargestellt. Die Umsetzung gelingt nur bei tiefer Temperatur und kleiner Konzentration an Grignardreagenz im Reaktionsgemisch, da ansonsten das Keton weiter zum Alkohol reagieren würde.

Auch dieses Diketon **43** ist jedoch laut Test nicht hormonell wirksam.

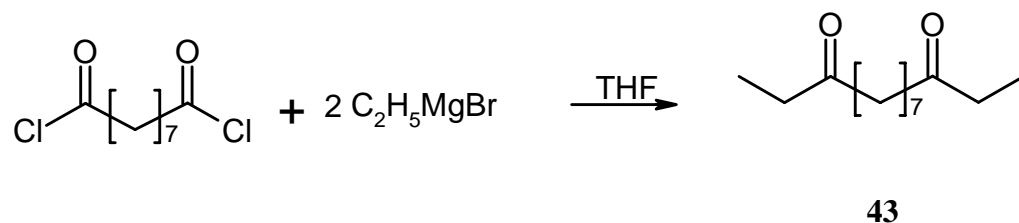


Abb. 47: Tridecan-3,11-dion **43**

7. Darstellung von androgenen Pendants zum Diethylstilbestrol und deren Vorstufen

Ziel war es, das 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal (**44**) über mehrere Stufen in das Halogenid **48** zu überführen, dann diese Substanz in einer Grignardreaktion mit Propionitril umzusetzen, um schließlich zum Keton **54** zu gelangen.

Die Instabilität von **48**, welches auch unter Schutzgas in der Kälte augenblicklich Chlorwasserstoff eliminiert, machte es jedoch nötig, einen alternativen Weg zu gehen.

So wurde zunächst **44** mit Toluolsulfonylmethylenisonitril (Tosmic) in das Nitril **50** überführt, dann diese Verbindung zu **52** methyliert¹⁰⁰ um in einer weiteren Grignardumsetzung schließlich doch das gewünschte Keton **54** zu erhalten.

Sowohl die Umsetzung mit Tosmic als auch die Methylierung erfolgt jedoch mit stark schwankenden Ausbeuten, und ist leider nicht immer reproduzierbar.

Die weitere Umsetzung von **54** in einer McMurry-Reaktion sollte schließlich zur nicht literaturbekannten Verbindung **55a** bzw. **56** führen, von denen eine androgene Wirkung aufgrund ihrer Struktur zu vermuten ist.

Des weiteren wurde versucht, jeweils eine Doppelbindung in den Cyclohexangrundkörper einzuführen, um die Rolle der Doppelbindung im Testosteron bezüglich ihrer Auswirkung auf die Rezeptorbindung bei analogen Substanzen näher studieren zu können.

Dazu wurde der Alkohol **45** zunächst zu **46** bromiert, und anschließend durch Eliminierung von Bromwasserstoff zu Verbindung **47** umgesetzt.

Die Vorstufen zu **56** bzw. analogen Verbindungen sind dabei jedoch allesamt nicht hormonell wirksam.

7.1. Vorstufen von (*E*)-3,4-{Bis-(8'-methyl-1',4'-dioxaspiro[4'.5']decyloxy)}-3,4-diethyl-hex-3-en

7.1.1. Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

Die Umsetzung von Verbindung **44** zum Alkohol **45** gelingt über eine Grignardreaktion³⁹⁻⁴³ in guter Ausbeute. Auch mit Methyllithium wurde die Methylierung durchgeführt, was hier zu noch besseren Ausbeuten führte. Dieser Alkohol weist jedoch, wie zu erwarten, noch keinerlei androgene Wirksamkeit auf.

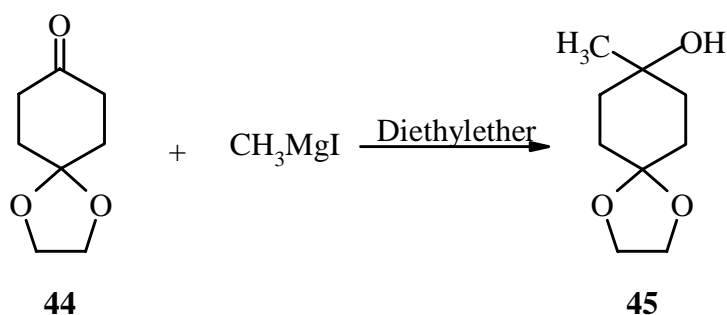


Abb. 48: Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (**45**)

7.1.2. Einführung einer Doppelbindung in 2-Stellung

7.1.2.1. Darstellung von 6-Brom-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

Um eine Doppelbindung in 2-Stellung in Verbindung **45** einzuführen, so wie sie im Testosteron vorkommt, wird der Alkohol zunächst unter Wasserausschluss mit Brom in Dioxan regioselektiv in 3-Stellung bromiert⁴⁴⁻⁴⁵, um Substanz **46** zu erhalten.

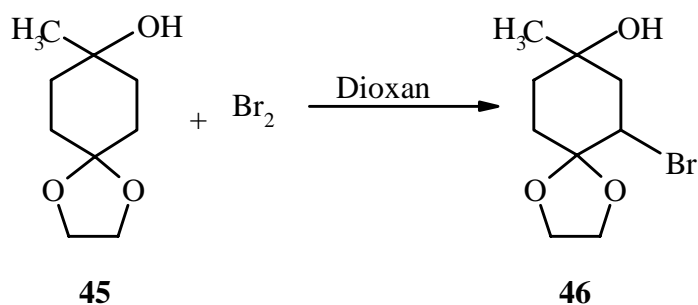


Abb. 49: Darstellung von 6-Brom-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (**46**)

7.1.2.2. Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-8-ol

Interessanterweise konnte der ungesättigte Alkohol **47** nicht aus der Umsetzung der Bromverbindung **46** mit Natriumethanolat als Reduktionsmittel in Ethanol⁴⁴⁻⁴⁵ dargestellt werden, vielmehr wurde wieder das Edukt **46** isoliert.

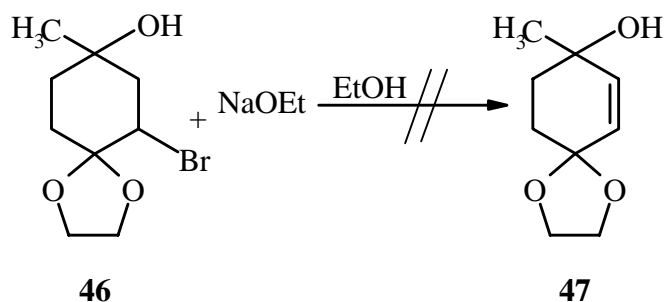


Abb. 50: Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-8-ol (**47**)

7.1.3. Darstellung von 8-Chlor-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan

Die Umsetzung von **45** in einer milden Appelreaktion^{14,48} mit Triphenylphosphan und Tetrachlorkohlenstoff führt zur ungesättigten Verbindung **49**, die gewünschte Verbindung **48** scheint dabei zwar zunächst gebildet zu werden, spaltet aber bereits in der wasserfreien Reaktionslösung Chlorwasserstoff⁴⁶ ab und kann somit nicht isoliert werden.

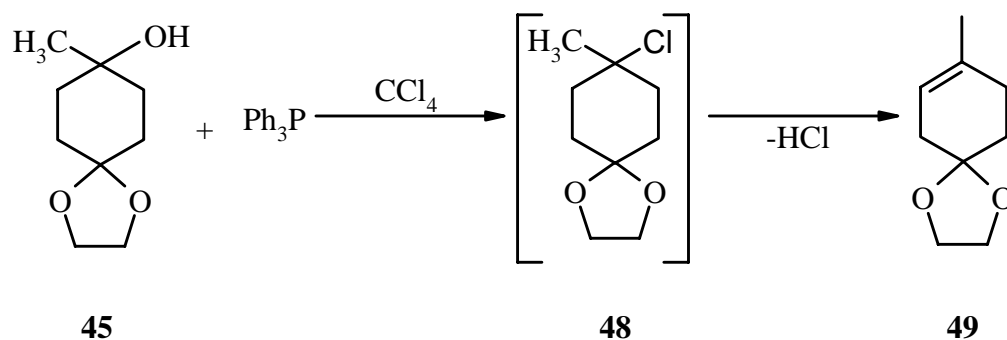


Abb. 51: Versuch der Darstellung von 8-Chlor-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (**48**)

7.1.4. Einführen einer Cyanogruppe in **44**

7.1.4.1. Vorversuche zur direkten Einführung der Cyanogruppe in **44**

Die in der Literatur⁴⁷ beschriebene direkte Einführung der Cyanogruppe unter Ersetzung einer Hydroxylgruppe mithilfe von Trimethylsilylchlorid und Natriumcyanid in Acetonitril / DMF konnte leider nicht bestätigt werden. Umsetzungen mit ähnlichen Reagenzien von Chlor- zu Cyanoverbindungen^{52-53,163} sowie von Alkoholen zu Jodiden⁵⁴⁻⁵⁵ sind dagegen bereits erfolgreich durchgeführt worden.

Es lag also die Vermutung nahe, dass u. U. eine bei den Autoren in den Reagenzien vorliegende Verunreinigung die Reaktion katalysierte. Weder mit der Verwendung von Wasser, Titan-tetrachlorid, Molekularsieb (4 Å), Kaliumiodid statt Natriumiodid, sowie Erhöhung der Umsatztemperatur auf Siedetemperatur des Gemisches und Verlängerung der Kontaktzeiten auf 24 Stunden konnte jedoch eine Umsetzung zum gewünschten Produkt beobachtet werden.

7.1.4.2. Darstellung von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril

Die über ein zyklisches Zwischenprodukt (**Abb. 52b**) verlaufende Umsetzung⁵⁶⁻⁵⁸ von **44** zum Nitril **50** in Dimethoxyethan (DME) mit Kalium-*tert*-butylat als Base in *tert*-Butanol ergibt eine Ausbeute von ca. 80 Prozent nach einmaligem Destillieren.

Auch das Nitril **50** weist dabei keine androgene Wirkung auf.

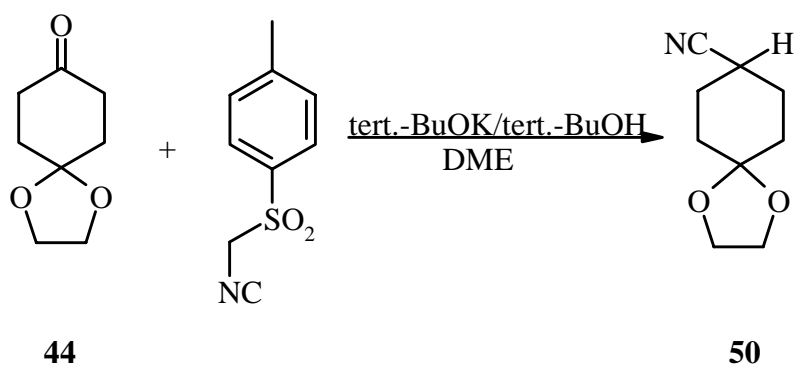


Abb. 52: Darstellung von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (**50**)

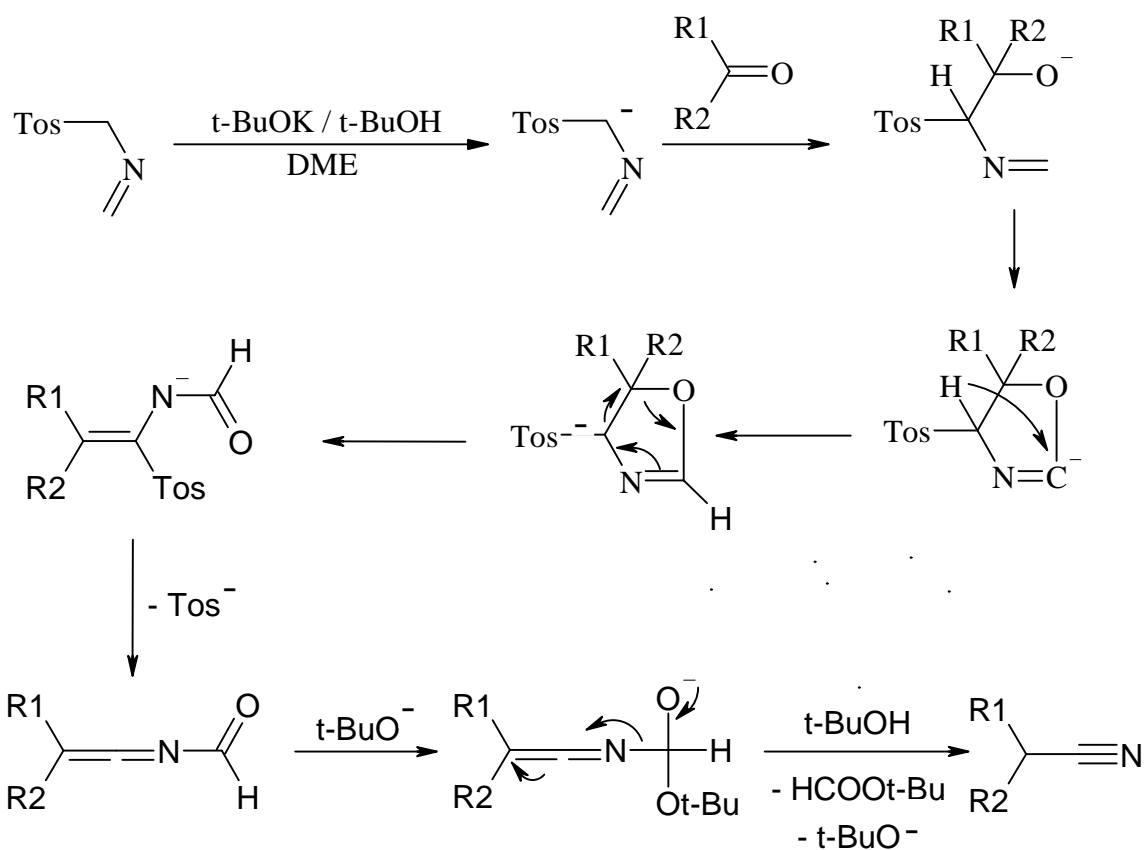


Abb. 52b: Mechanismus der Nitrildarstellung aus einem Keton mit Tosmic

7.1.4.3. Darstellung von 1-Cyano-4-cyclohexanon durch Oxidation

Als äußerst interessanter Alternativweg zur Darstellung des Nitrils **50** wurde die über radikalische Zwischenstufen verlaufende oxidative Cyanidierung von Oxogruppen⁵⁹ mithilfe von Natriumcyanid und Kaliumperoxodisulfat durchgeführt. Wie aus **Abb. 53** ersichtlich wird, kann die 1,6-H-Verschiebung nur bei axialer Anordnung der Substituenten erfolgen. Dabei entsteht auch das Cyanhydrin in einer Größenordnung von etwa 20 % als Nebenprodukt.

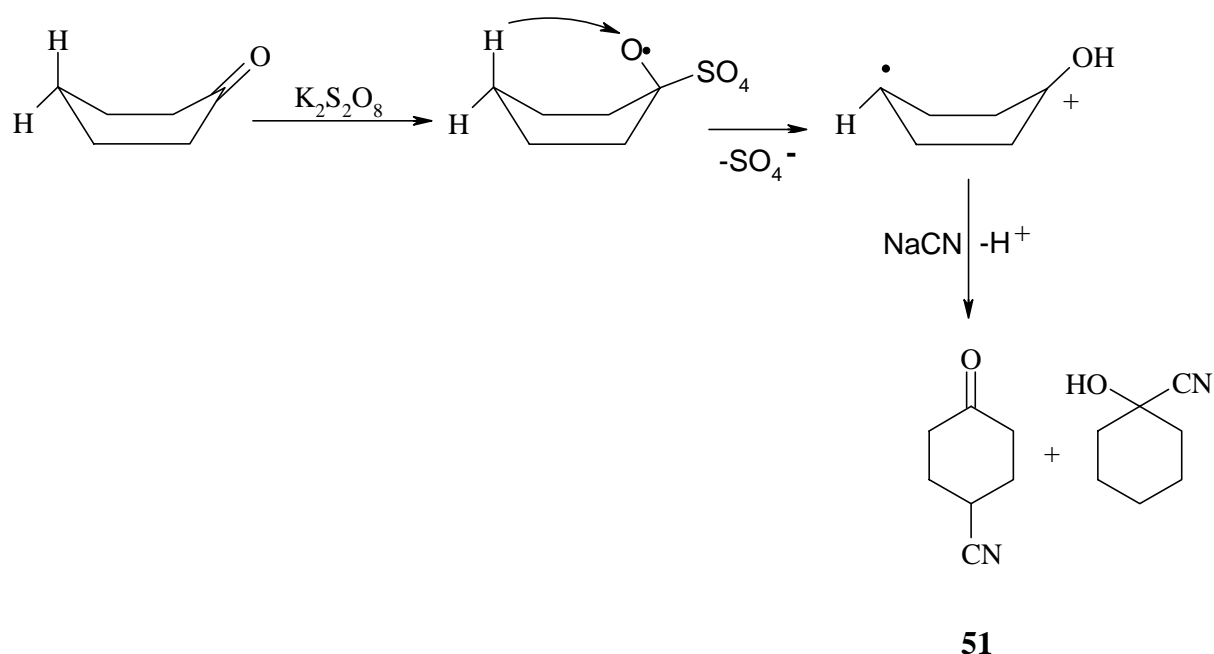


Abb. 53: Darstellung von 1-Cyano-4-cyclohexanon (**51**)

7.1.5. Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril

Die Methylierung des Nitrils **50** mithilfe von Lithiumdiisopropylamid und Methyljodid in Tetrahydrofuran⁶⁰ ergibt die literaturbekannte Substanz **52** in ca. 50prozentiger Ausbeute nach Umkristallisieren aus Petrolether. Als weitaus besser hat sich jedoch die Sublimation im Vakuum der Substanz aus dem braunschwarzen öligen Rohprodukt erwiesen, was zu geringerem Ausbeuteverlust und höherer Reinheit führt. Dabei ist die Umsetzung jedoch

leider nicht immer zu reproduzieren, bei einigen Ansätzen konnte keinerlei Produkt isoliert werden. Es ist allerdings nicht nachzuvollziehen, was der Grund dafür sein könnte. Es konnte jedoch ausgeschlossen werden, dass es aufgrund schlechter Chargen an Edukten nicht zur Umsetzung gekommen ist. Von Verbindung **52** liegt eine Röntgenstruktur vor (**Anhang**).

Auch diese Verbindung weist dabei keinerlei androgene Wirksamkeit auf.

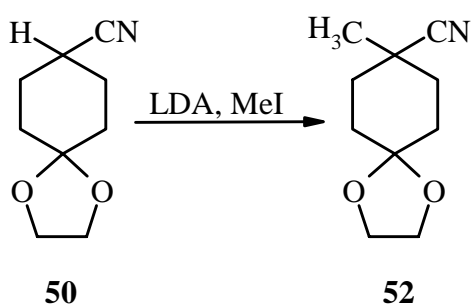


Abb. 54: Darstellung von 8-Methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril (**52**)

7.1.6. Darstellung von 1-Methyl-4-oxo-cyclohexancarbonitril

Die Verbindung **53** konnte nach Umsetzung von **52** mit 2 N Salzsäure in Ethanol auf anderem Wege als in der Literatur⁶¹ beschrieben analysenrein erhalten werden. Auch hier liegt eine Röntgenstrukturanalyse der Kristalle vor (**Abb. 55a im Anhang**), wobei eine ungewöhnliche Härte dieser Kristalle festgestellt werden konnte, die nicht unbedingt zu erwarten wäre. Jedoch kommt auch dieser Substanz keine androgene Wirkung zu.

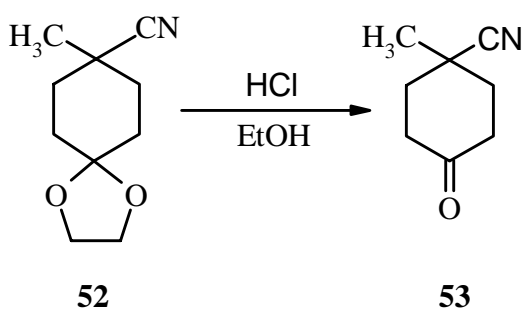


Abb. 55: Darstellung von 1-Methyl-4-oxo-cyclohexancarbonitril (**53**)

7.1.7. Darstellung von 8-Propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril

Das nicht literaturbekannte Keton **54** wurde in einer Grignardreaktion⁶² nach 24stündiger Umsetzung mit dem 10fachen Überschuss an Ethylmagnesiumiodid erhalten. Bei geringerem Überschuss kann u. U. kein Produkt isoliert werden. Der Zusatz von Kupfer-(I)-Salzen scheint dabei die Ausbeute etwas zu erhöhen⁶³.

Die analysenreine Darstellung des farblosen Öls bereitet jedoch Schwierigkeiten, da bei der Destillation auch mit längerer Kolonne das Edukt **52** und weitere Nebenprodukte mit übergehen. Auch die säulenchromatographische Aufarbeitung oder die Verwendung eines Chromatotrons erbrachten bisher keinen Erfolg.

Das Keton weist keine hormonelle Wirksamkeit auf.

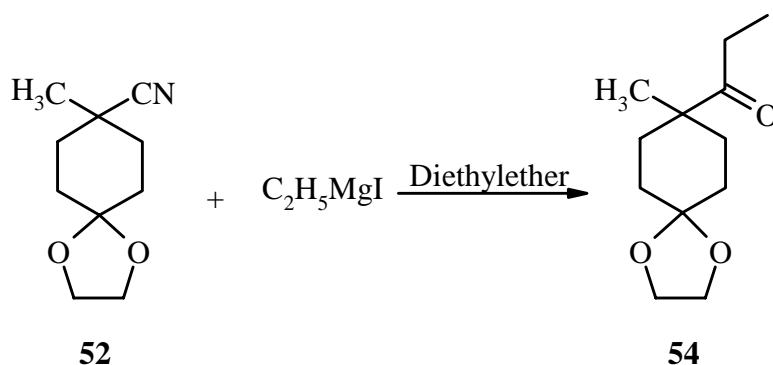


Abb. 56: Darstellung von 8-Propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (**54**)

7.2. Darstellung von (E)-3,4-{Bis-(8'-methyl-1',4'-dioxa-spiro[4'.5']decyl-)}3,4-diethyl-hex-3-en

Die Darstellung der nicht literaturbekannten Verbindung **55a**, welche das androgene Pendant zum Diethylstilbestrol darstellt, gelang bisher nur in minimalen Mengen und konnte mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Das Hauptprodukt der McMurry-Reaktion⁶⁴⁻⁷⁵ von **54** ist jedoch die entschützte Verbindung von **54**, was deshalb verwundert, da die Reaktion abschließend mit 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung gequenchet wurde, um eine Ketalspaltung zu verhindern⁶⁵. Ähnliche Verbindungen wurden bereits, jedoch nach einem sehr aufwändigen Verfahren, mit sehr geringen Ausbeuten von

Imhoffen dargestellt⁷⁶⁻⁸². Um einen weiteren Alternativweg einzuschlagen, wurde nach einer Wittig-Reaktion⁸³⁻⁸⁴ auch die Reduktion von **54** mit Lithiumalanat durchgeführt, was jedoch nicht das gewünschte Produkt ergab. Dies könnte auf eine sterische Hinderung des Rückseitenangriffs des Alanats durch die Methylgruppe am Cyclohexanring zurückzuführen sein.

Dabei könnte wohl außerdem eine ähnliche Problematik eine Rolle spielen, wie bei den Reduktionsversuchen der Oxime **9** und **25**.

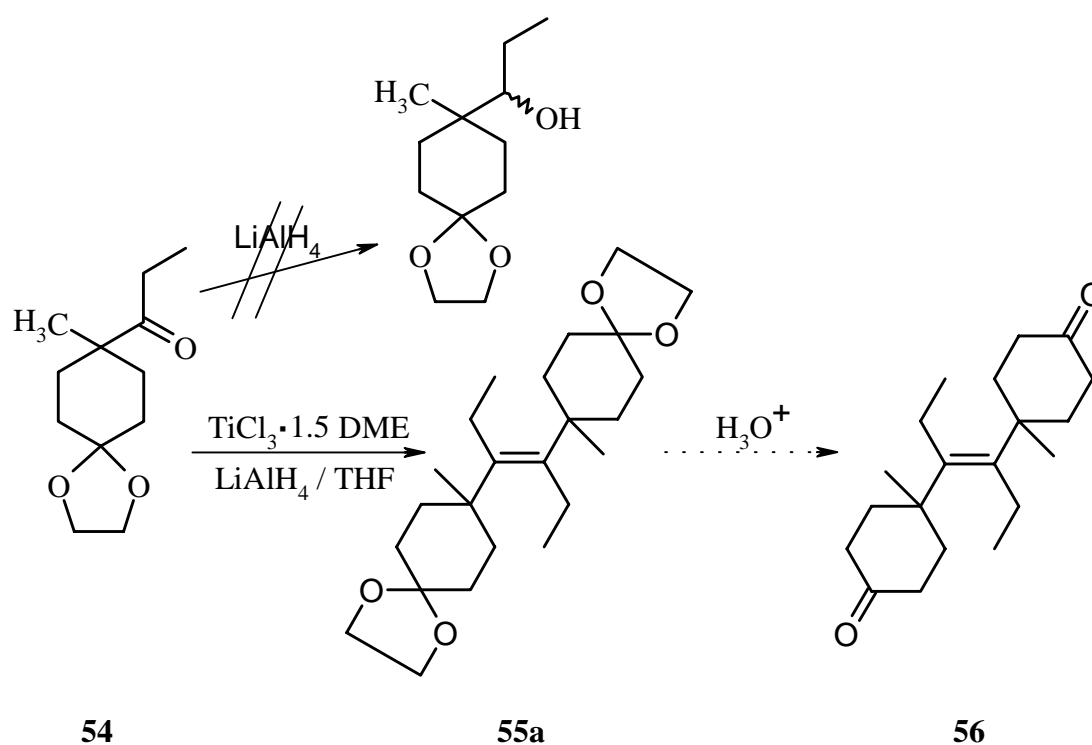


Abb. 57: Darstellung von (*E*)-3,4-{Bis-(8'-methyl-1',4'-dioxaspiro[4'.5']decyl-)}3,4-diethyl-hex-3-en (**55a**)

7.3. Vorstufen von (*E*)-3-(8'-Methyl-1',4'-dioxaspiro[4'.5']decyl)-4-(7'-methyl-1'',4''-dioxaspiro[4''.5'']decyl)-3,4-diethyl-hex-3-en

7.3.1. Darstellung von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on

Zunächst wurde das Ketal **58** auf klassische Weise⁸⁵ aus **57** am Wasserabscheider unter Säurekatalyse als leicht gelb gefärbte Verbindung dargestellt. Die Ausbeute der Reaktion ist dabei mit knapp 20 % als nur mäßig zu bezeichnen.

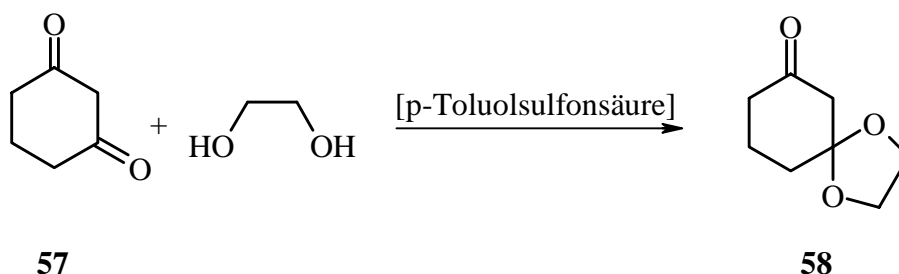


Abb. 58: Darstellung von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (**58**)

7.3.2. Darstellung von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril mit Tosmic

Die Umsetzung von **58** mit Tosmic führt auf einfacherem Wege als die literaturbekannte Route⁸⁶ und mit insgesamt besserer Ausbeute zu **59**, einer gelben öligen Flüssigkeit.

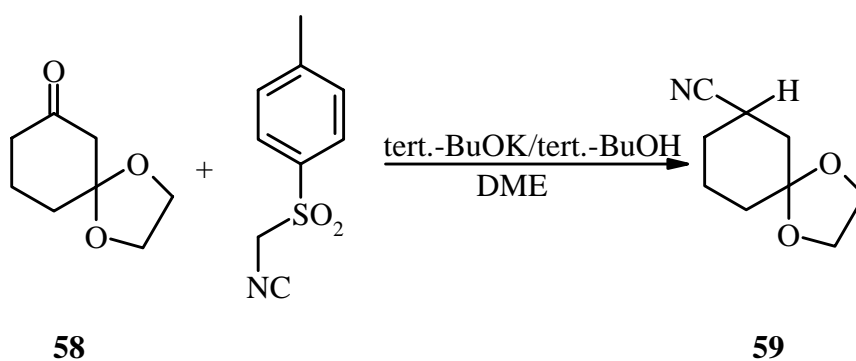


Abb. 59: Darstellung von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril **55**

7.3.3. Darstellung von 7-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril

Die weitere Umsetzung von **59** mit LDA und Methyljodid führt zu dem dunkelroten Öl⁸⁷ **60**, dessen Darstellung leider wie bei Verbindung **52** extrem schlecht zu reproduzieren ist. Dies führte dazu, dass nach mehreren erfolglosen Versuchen schließlich mit dem nicht methylierten Produkt **59** weitergearbeitet werden musste. Die Reinigung von **60** gestaltet dabei zusätzlich erhebliche Schwierigkeiten aufgrund polymerer Nebenprodukte, die bei der Destillation entstehen.

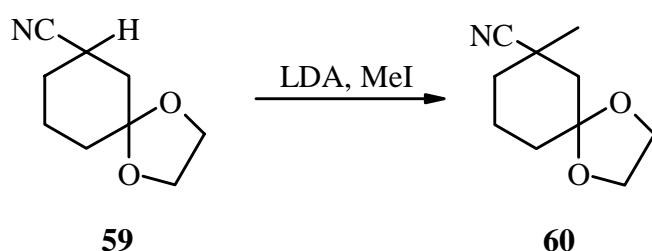


Abb. 60: Darstellung von 7-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (**60**)

7.3.4. Darstellung von 7-Propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril

Da das methylierte Produkt **60** nicht reproduzierbar dargestellt werden konnte, wurde das Keton **61a** zur weiteren Synthese in einer Grignardreaktion dargestellt.

59

61a

Abb. 61: Darstellung von 7-Propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (**61a**)

7.3.5. Darstellung von 7-Methyl-7-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril

Die Umsetzung des nur in kleiner Menge isolierten roten Öls **60** zum gelb gefärbten Keton **61b** gelang zwar, doch enthielt das Produkt noch eine Vielzahl an weiteren

Nebenprodukten, welche weder durch Destillation noch durch Chromatographieren auf dem Chromatotron abgetrennt werden konnten.

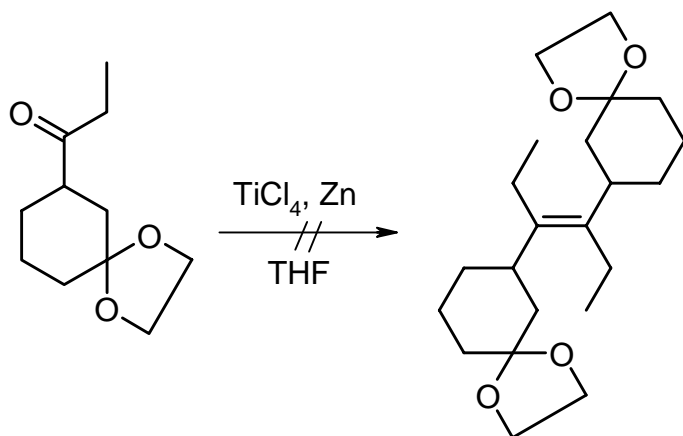
60

61b

Abb. 62: Darstellung von 7-Methyl-7-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (61b)

7.4. Darstellung von (*E*)-3,4-(7'-Methyl-1',4'-dioxa-spiro[4'.5']decyl-)3,4-diethylhex-3-en

Da die McMurryreaktion mit dem Titan(III)chlorid – DME – Komplex bei der Darstellung von **55a** nur z. T. zum Erfolg führte, wurde für die Darstellung von **55b** eine Alternative beschritten, indem das kostengünstigere Titan(IV)chlorid mit Zink reduziert wurde. Auf einen Zusatz von Kupfer, das in der Literatur häufig dem Reduktionsmittels zugesetzt wird, konnte dabei aufgrund persönlicher Mitteilungen¹¹⁴ verzichtet werden.



61a**55b**

Abb. 63: Darstellung von (*E*)-Bis-{3,4-(1',4'-dioxo-spiro[4'.5']decyl-)}hex-3-en (**55b**)

8. Darstellung von Pendants zum Nonylphenol

Da vom Nonylphenol eine östrogene Wirksamkeit bekannt ist, soll nun versucht werden, 4-Nonylcyclohex-2-enone darzustellen, von denen angenommen werden kann, dass sie eine androgene Wirkung besitzen.

8.1. Darstellung von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en

8.1.1. Synthese von **63** über das Enamin⁸⁸⁻⁹¹ **62**

Eine gängige Methode zur Erzeugung von C-Nucleophilen unter Umpolung⁹² ist die Enaminbildung von Ketonen ausgehend. So kann das aus Undecanal und Morpholin erzeugte Enamin **62** in einer Michaelreaktion mit Methylvinylketon zum gewünschten 4-Nonylcyclohex-2-enon **63** umgesetzt werden. Die Reinigung des bräunlichen Öls gestaltet sich dabei insofern als schwierig, als sowohl Destillationsversuche als auch Chromatographierversuche die Umsetzung zu hochviskosen polymeren Verbindungen beschleunigen.

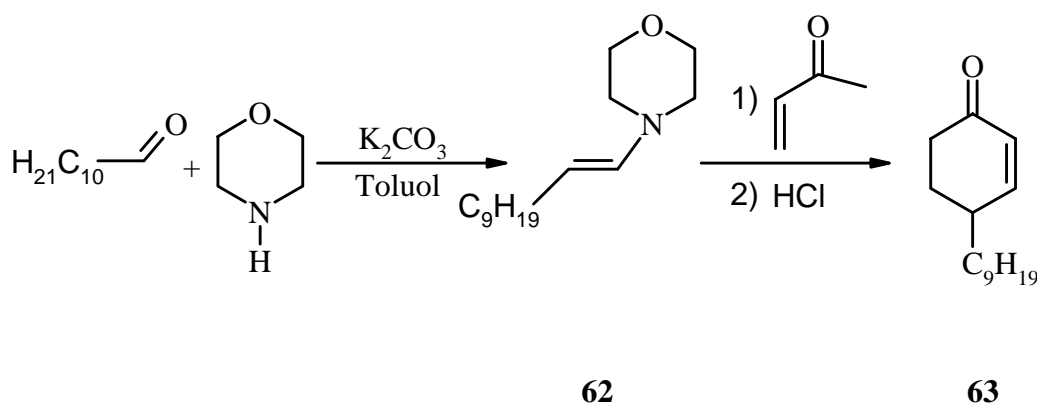


Abb. 64: Darstellung von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (**63**) über Enamin **62**

8.1.2. Synthese von **63** über eine Diels-Alder-Reaktion

Um die Verbindung **63** mit einer höheren Reinheit darstellen zu können wurde deshalb ein alternativer Weg beschritten. Dazu wurde in einer Diels-Alder-Reaktion⁹³⁻⁹⁴ das sog. Danishefsky-Dien⁹⁵⁻⁹⁶ mit 1-Undecen bei erhöhter Temperatur im Autoklaven umgesetzt. Die dabei entstandene dickflüssige schwarze Masse konnte jedoch nach Aufarbeitung nicht als Reinsubstanz erhalten werden.

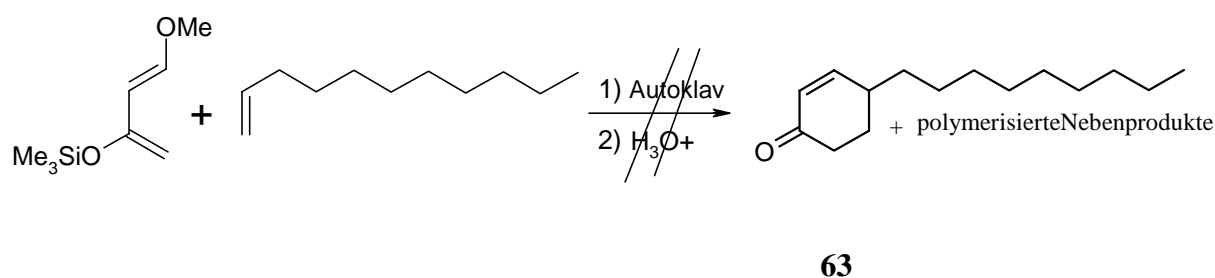


Abb. 65: Darstellung von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en **63** über eine Diels-Alder-Reaktion

8.1.3. Darstellung von **63** durch reduzierende Alkylierung

Eine gängige Darstellung 4-substituierter Cyclohexenonderivate ist die Alkylierung von **64** mittels Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran und die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether⁹⁷⁻⁹⁸. Dabei gelangt man hier nach den NMR-Spektren des Rohprodukts zur Verbindung **63**, welche jedoch nicht aus dem Substanzgemisch isoliert werden konnte.

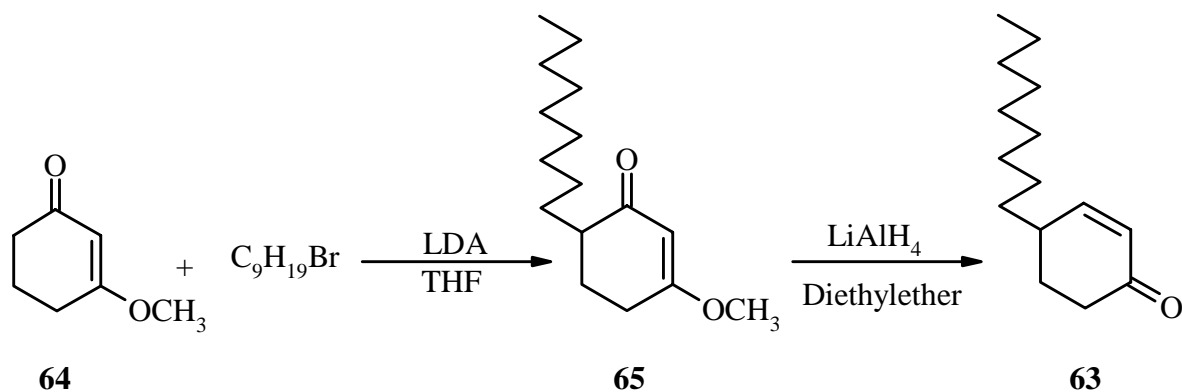


Abb. 66: Darstellung von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en **63** durch Alkylierung von **64** und anschließende Reduktion von **65**

8.2. Darstellung von 4-Methyl-4-nonyl-cyclohexan-2-en

Die Darstellung von **67** erfolgt über die Michaeladdition des Morphin-Enamins **66** von 2-Methylundecan-1-al an Methylvinylketon, welches nach Mannich am Wasserabscheider gewonnen wird, wobei der anschließende Ringschluss im Säuren erfolgt⁸⁸⁻⁹¹. Auch diese Verbindung konnte nicht als Reinsubstanz dargestellt werden, da sie durch eine Vielzahl an hochsiedenden öligen Flüssigkeiten verunreinigt ist.

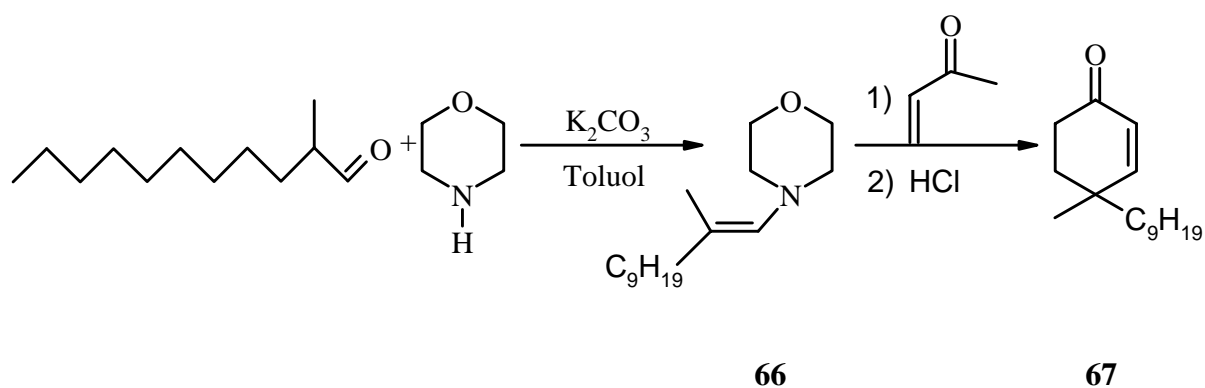


Abb. 67: Darstellung von 4-Methyl-4-nonyl-cyclohexanon-2-en (**67**)

8.3. Darstellung von 8-Nonyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol

Über die naheliegende einfache Grignardreaktion konnte Verbindung **68** nicht dargestellt werden. Anscheinend behindert der langkettige Alkylrest die Reaktion, da mit kürzerkettigen Resten die Reaktion bereits erfolgreich durchgeführt wurde⁹⁹. Vielleicht könnte jedoch das Verwenden eines höher siedenden Lösungsmittels wie THF dabei Abhilfe schaffen.

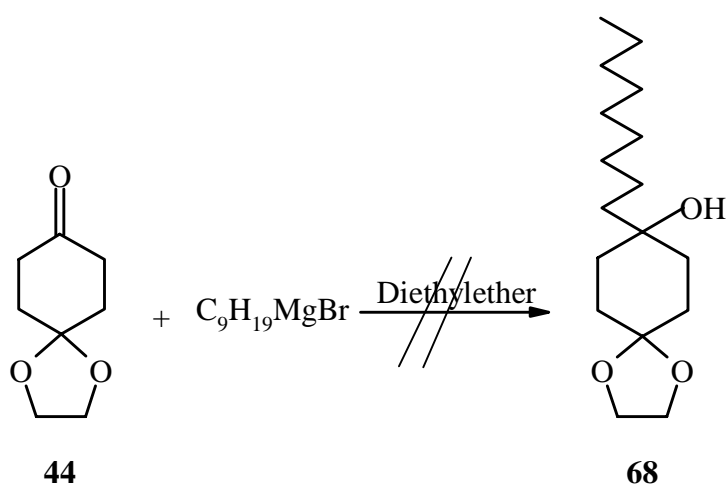


Abb. 68: Darstellung von 8-Nonyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (**68**)

9. Testbeschreibung und Diskussion der biologischen Wirksamkeiten synthetischer Androgene

9.1. Beschreibung und Auswertung des biologischen Testverfahrens¹⁶⁹

Früher wurde zur Abschätzung der Wirkung von Androgenen das Längenwachstum des auf androgene Substanzen empfindlich ansprechenden Kapaunenkammes herangezogen. Dagegen wird bei heutigen Methoden das Maß der Verdrängung eines Standards vom androgenen Rezeptor durch eine zu testende Verbindung bestimmt.

Dazu wird beim vorliegenden Testverfahren zunächst Cytosol aus der Gebärmutter junger Kälber gewonnen. Der Gestagenrezeptor wird zunächst blockiert, anschließend das Cytosol bei 0 – 4 °C 16 Stunden lang mit 0.4 nmolarer Lösung eines mit Tritium markierten DHT bei Anwesenheit der zu testenden Verbindung in unterschiedlichen Konzentrationen incubiert. Um nun gebundene von ungebundenen Molekülen zu trennen, wird das behandelte Cytosol fünf Minuten lang mit dextranbeschichteter Holzkohle durchmischt, bevor abzentrifugiert wird. Eine definierte Menge an überstehender Lösung wird dann im Scintillationszähler vermessen, wodurch auf die vom Rezeptor an markiertem DHT verdrängte Menge bei verschiedenen Konzentrationen an Testsubstanz zurückgerechnet werden kann.

Unter Zugrundelegung eines sigmoiden Kurvenverlaufs wird nun die Verdrängung des markierten DHT vom Rezeptor bei verschiedenen, logarithmisch dargestellten Konzentrationen an Testsubstanzen aufgetragen (**Abb. 69**).

Verglichen werden nun die interpolierten Konzentrationen an Testsubstanz, bei denen 50 % des Standards vom Rezeptor verdrängt werden. Dabei sind, verglichen mit DHT, i. a. 100- bis 1000-fach höhere Konzentrationen an Testsubstanz notwendig, um die Hälfte des markierten DHT vom Rezeptor zu verdrängen. Bezogen auf die Konzentration von DHT (100 % gesetzt), die notwendig ist, das markierte DHT zu ersetzen, ergeben sich dabei die sog. „relativen Bindungsaffinitäten“ (RBA) der einzelnen Testsubstanzen, die direkt miteinander verglichen werden können.

Streng genommen handelt es sich bei diesen Werten jedoch nur angenähert um „Wirksamkeiten“. Ob nämlich die Testsubstanz nun wirklich eine gewünschte androgene

Wirkung hervorruft, wird in einem z. Zt. in der Entwicklung begriffenen Testverfahren zu klären sein.

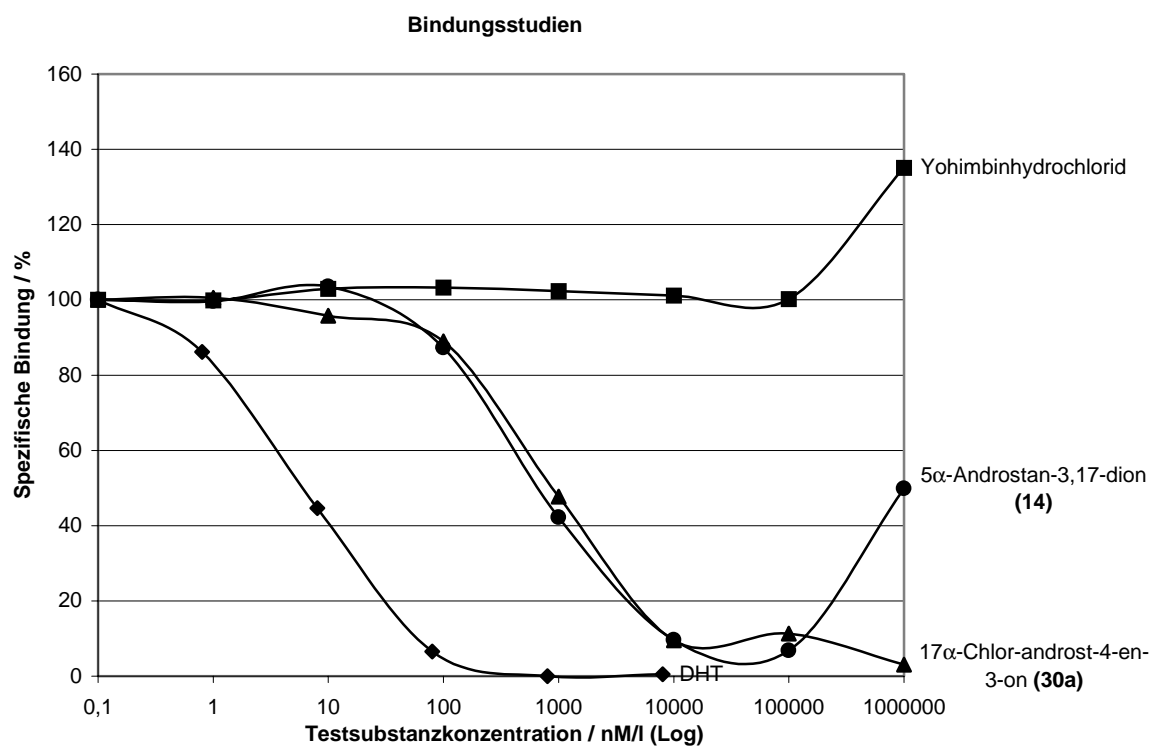


Abb. 69: Verdrängungskurven von DHT und verschiedenen Testsubstanzen

9.2. Diskussion der biologischen Wirksamkeiten

Die wichtigste Feststellung bei der Bestimmung der biologischen Wirksamkeiten der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen ist die Tatsache, dass nur Substanzen mit dem Steroidgrundgerüst bei am Rezeptor üblichen Konzentrationen auch eine androgene Wirkung erzielen.

Gänzlich unwirksam sind z. B. die den Alkylphenolen entsprechenden (4-Alkyl)-4-nonyl-cyclohex-2-enone oder die Vorstufen der den Diethylstilbestrolen entsprechenden androgenen Pendants.

Es ist daher davon auszugehen, dass das starre Steroidgerüst den Abstand der funktionellen Gruppen an C-3 (X) und C-17 (Y) (**Abb. 70**) fixiert, und somit ein idealer Abstand existiert, der die maximale Wirksamkeit des DHT bedingt.

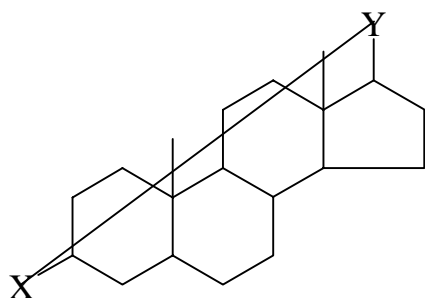


Abb. 70: Abstand beider funktioneller Gruppen X und Y im Steroidgrundgerüst

Die Korrelation zwischen der Abweichung vom berechneten Abstand beider Gruppen beim DHT und der gemessenen Wirksamkeit ist dabei tendenziell erkennbar, wie aus **Tab. 1** hervorgeht.

Die quantenchemischen Berechnungen wurden dabei mithilfe der Programme Molgen 4.0 und Mopac 150 durchgeführt. Dabei wurde die Methode PM3 unter Verwendung einer Kraftfeld – Berechnung verwendet.

Es ist allerdings zu beachten, dass neben dem Abstand der funktionellen Gruppen voneinander auch die räumliche Ausdehnung der funktionellen Gruppe selbst einen entscheidenden Einfluss auf die Passform am Rezeptor, und damit auf die Wirksamkeit hat. Da alle im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Androgene eine deutlich geringere Wirksamkeit als DHT bzw. Testosteron aufweisen ($< 8\%$ des DHT), sind letztere wohl optimal an den Rezeptor angepasst. Eine Ausnahme davon bildet lediglich das 17β -Ethoxyandrost-4-en-3-on (**28**), welches eine Wirksamkeit etwa des Testosterons selbst aufweist. Dieses Ergebnis ist jedoch nur bedingt zu verwenden, da nur einmal eine kleine Charge der Verbindung analysenrein für den Test zur Verfügung gestellt werden konnte. Die folgenden Synthesversuche misslingen allesamt.

Alle weiteren analysenreinen bzw. reinen Stoffe wurden im Rahmen der Arbeit dem Test zur Bestimmung der relativen androgenen Wirksamkeit unterworfen.

Die hergestellten und vermessenen Verbindungen konnten dabei zu der Erstellung einer Eichkurve im Wirksamkeitsbereich $< 10\%$ des DHT verwendet werden.

Die Ergebnisse für eine Wirksamkeit größer als 0.1 Prozent sind dabei nach absteigenden Werten in **Tab. 1** dargestellt.

Substanz	RBA [%]	X-Y-Abstand [Å]	Differenz [Å]
DHT (1a)	1.000	10.94	0.00
Testosteron (4)	0.315	10.90	0.04
17β-Ethoxy-5α-androst-4-en-3-on (28)	0.255	10.95	0.01
5α-Androstan-17β-acetoxy-3-on (13)	0.079	10.89	0.05
3,3-(Ethylendioxy)-5α-androstan-4-en-17β-ol (22)	0.066	11.05	0.09
3-Oxo-5α-androstan-17-O-phenyl-β-thioameisen-säureester (16)	0.044	10.89	0.05
5α-Androst-4-en-17β-ol (24)	0.040	10.74	0.20
17β-Acetyl-androst-4-en-3-on (27)	0.032	10.86	0.08
3β-Hydroxy-5α-androstan-17-ol (21)	0.031	11.12	0.18
5α-Androstan-17β-ol (8)	0.015	10.91	0.03
trans-Androsteron	0.012	10.97	0.03
5α-Androstan-3,17-dion (14)	0.011	10.66	0.28
17α-Chlor-androstan-3-on (15)	0.010	10.03	0.91
17α-Chlor-androst-4-en-3-on (30a)	0.008	10.01	0.93
3,3-(Ethylendioxy)-5α-androstan-17β-ol (6)	0.006	11.19	0.25
17β-Hydroxy-5α-androstan-3-carbonitril (11)	0.005	11.29	0.35
5α-Androst-4-en-3,17-dion (32)	0.004	10.64	0.30
5α-Androstan-17β-ol-3-oxim (9)	0.003	11.57	0.63
5α-Androst-4-en-17β-ol-3-oxim (25)	0.001	11.57	0.63
5α-Androst-4-en-17β-ol-3-ethylendithioketal (23)	0.001	11.42	0.48
5α-Androstan-17β-ol-3-ethylendithioketal (7)	0.001	11.59	0.65
5α-Androst-4-en-3,17-bis-(ethylendithioketal) (33)	k. A.	10.49	0.45

Tab. 1: Quantenmechanisch berechnete X-Y-Abstände und Kreuzreaktivität (RBA)

Des weiteren wurden einige Substanzen vermessen, denen im Volksmund eine gewisse hormonelle Wirkung zugesprochen wird, bzw. von denen aufgrund ihrer Struktur eine solche

Wirkung zu erwarten wäre. Doch auch diese Substanzen sind gemäß Test nicht androgen wirksam (Abb. 71).

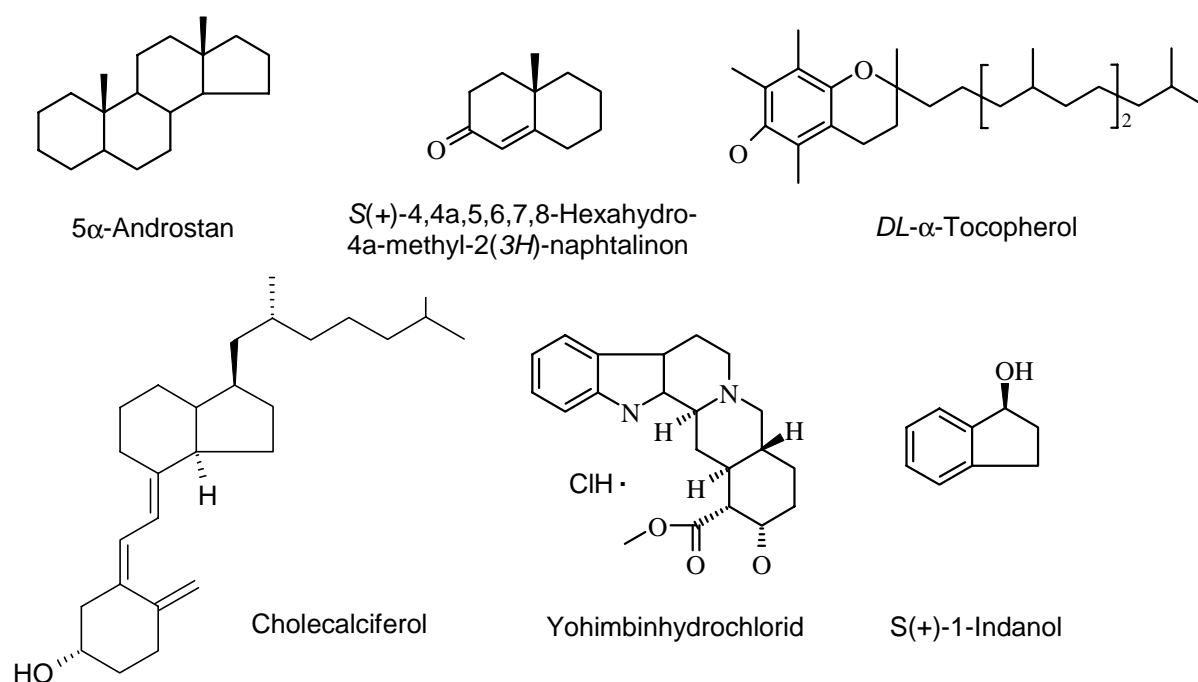


Abb. 71: Zusätzlich im biologischen Test gemessene Substanzen ohne androgene Wirksamkeit

Der Vergleich von 5 α -Androstan-17 β -ol (**8**) und 5 α -Androstan (**Abb. 71**) zeigt, dass das Fehlen einer, oder gar beider funktioneller Gruppen ein Absinken der Wirksamkeit auf unter 2 % ergibt.

Eine Modifikation der funktionellen Gruppen mit Platz beanspruchenden Atomgruppen führt ebenfalls zu einem starken Absinken der Wirksamkeit.

10. Darstellung von Perylenfarbstoffen

Die von M. Kardos¹⁰¹ im Jahre 1913 entdeckte Farbstoffklasse der Perylenbisimide bildet äußerst licht- und waschechte Farbstoffe, die eine hohe chemische und thermische Beständigkeit aufweisen. Sie finden heute vor allem Anwendung als Küpen- und Pigmentfarbstoffe, zum Färben von Wolle, in Tinten und Lacken, in empfindlichen biologischen Nachweisverfahren¹⁰², zum Nachweis von Pflanzenschutzmitteln im Trinkwasser¹⁰³, in Flüssigkristallanzeigen, als Fluoreszenzmarker in Fluoreszenzimmunoassays¹⁰⁴, aber auch für medizinische Anwendungen¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Wegen ihrer hohen Fluoreszenzquantenausbeute¹⁰⁷ finden sie auch Anwendung auf dem Gebiet der Farbstofflaser¹⁰⁸ und zur Energiegewinnung in Fluoreszenz-Solarkollektoren¹⁰⁹.

Ein Ziel besteht nun darin, die in vorangegangener Arbeit¹¹⁰ synthetisierten Perylendisulfane zu Thiolen zu reduzieren, um sie z. B. mit Enzymen, die Thiolgruppen enthalten, verknüpfen zu können. Dabei hat sich bisher die Reduktion als äußerst schwierig erwiesen, da zu starke Reduktionsmittel die Carbonylgruppen des Perylengrundkörpers reduzieren, schwächere jedoch die Disulfane nicht zu reduzieren vermögen. Dies scheint mit der besonders stabilen Molekülstruktur, wohl aufgrund der sterischen Abschirmung der beiden Schwefelfunktionalitäten zusammen zu hängen.

Ein weiteres Ziel ist die Verknüpfung von Androgenen und Kohlenhydraten mit dem Perylengrundkörper, sowie die Synthese eines tetrameren Perylenfarbstoffes.

10.1. Reduktion von Perylendisulfanen

10.1.1. Vorstufen

10.1.1.1. Darstellung von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid¹⁰⁸

Das symmetrische Bisimid **69** wird in *tert*-Butanol suspendiert und unter Erhitzen mit pulverisiertem KOH versetzt. Nach Abbruch der Reaktion durch Säurezusatz wird das als Nebenprodukt auftretende Bisanhydrid durch Auskochen mit 10prozentiger

Kaliumcarbonatlösung entfernt. Ebenfalls entstandenes violettes Lactam, sowie nicht umgesetztes Bisimid werden säulenchromatographisch abgetrennt, und man erhält schließlich das gewünschte Produkt **70**.

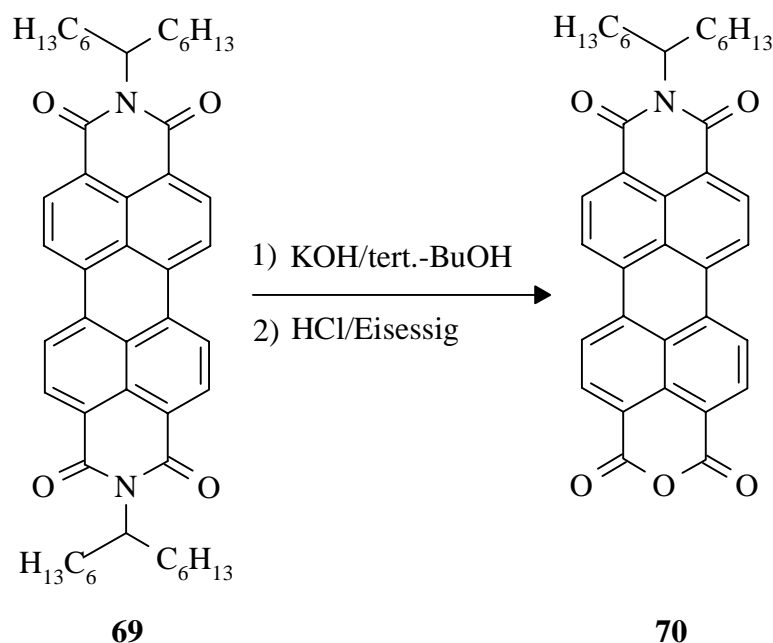


Abb. 72: Darstellung von *N*-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid (**70**)

10.1.1.2. Kondensation von *N*-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit 2-Aminothiophenol¹¹⁰

Die Kondensation von *N*-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit 2-Aminothiophenol erfolgt hier in Imidazol ohne Katalyse, da bei Verwendung von Zinkacetatdihydrat als Katalysator eine unüberschaubare Zahl von Produkten in nahezu gleicher Ausbeute entsteht. Nach chromatographischer Aufreinigung erhält man ein Gemisch aus zwei Substanzen, die nicht voneinander getrennt werden konnten. Hauptprodukt ist das entsprechende Disulfan **71**, während es sich bei dem Nebenprodukt wahrscheinlich um die ionische Verbindung **72** handelt.

Neben dem Peak des Thiolatkations bei $m/z = 680$ (41) tritt ein weiterer bei $m/z = 663$ (21) auf, welcher für das Vorliegen obiger ionischer Verbindung spricht.

Ein bei $m/z = 647$ (51) liegender Peak, der für das Austreten von SH^+ aus einer Verbindung charakteristisch ist, deutet auf das Vorliegen freier Thiol-Gruppen hin, zumal er bei den unter **10.1.1.3.** und **10.1.1.4.** dargestellten Substanzen im Massenspektrum nicht erscheint. Dies könnte möglich sein, da der große Perylen-Rest in ortho-Stellung die Bildung des Disulfans aus sterischen Gründen verhindert. Dies konnte jedoch nicht durch das IR-Spektrum bestätigt werden, da die für Thiole typische schwache Bande bei etwa 2550 cm^{-1} fehlt.

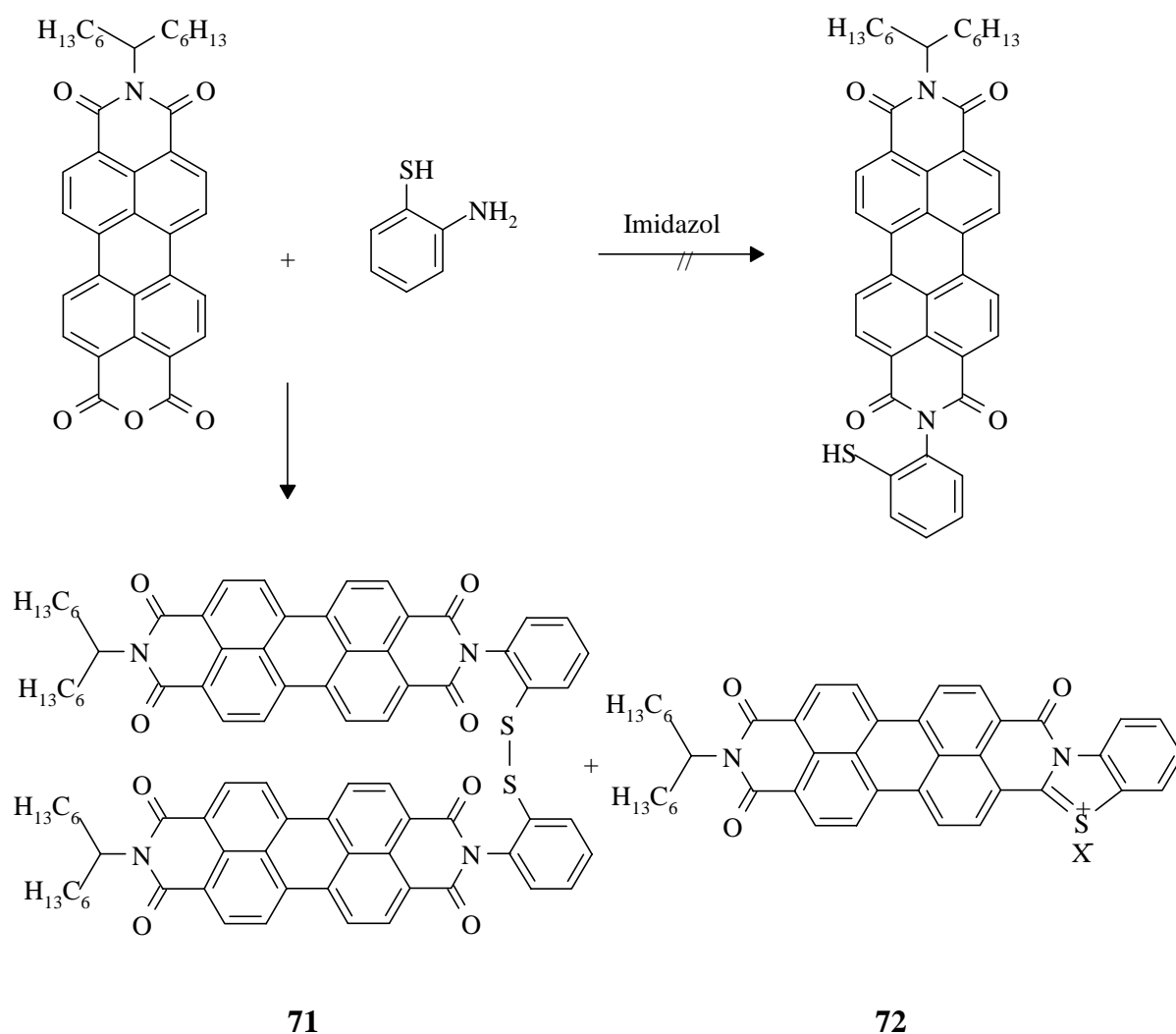


Abb. 73: Kondensation von *N*-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxydiimid mit 2-Aminothiophenol

10.1.1.3. Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit Cysteaminiumchlorid¹¹⁰

Bei der Kondensation von N-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Cysteaminiumchlorid werden beide Komponenten unter Überschuss an Amin bei 160 °C in Imidazol umgesetzt. Nach saurer, wässriger Aufarbeitung und anschließender chromatographischer Reinigung erhält man das entsprechende Disulfan **73**, nicht aber das Thiol, als hellroten Farbstoff. Sein Massenspektrum liefert einen intensiven Peak bei $m/z = 632$ (Thiolatkation).

Obwohl die Reaktion unter Argon erfolgt, werden wohl die vermutlich zunächst entstehenden Thiole bei der Aufarbeitung durch Sauerstoff schlagartig zu den entsprechenden Disulfanen oxidiert.

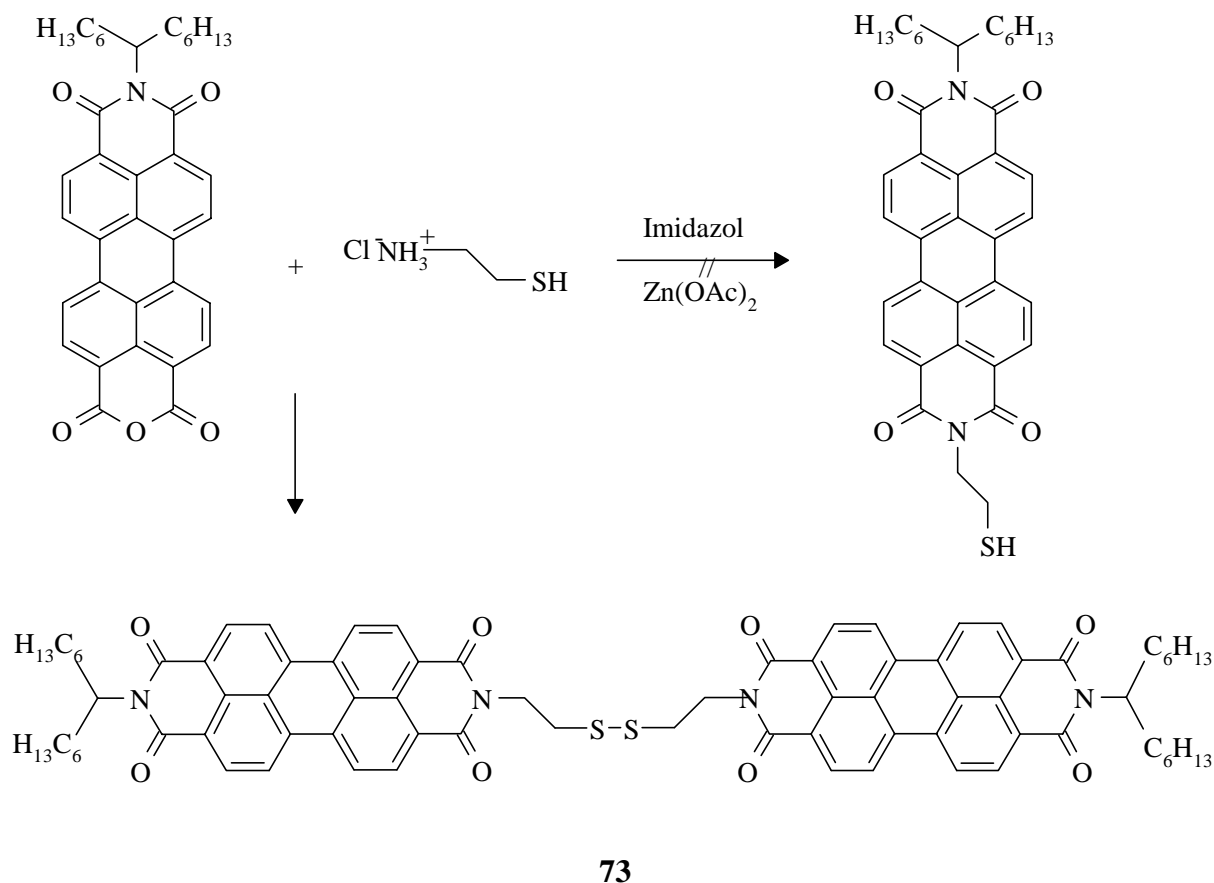


Abb. 74: Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit Cysteaminiumchlorid

10.1.1.4. Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit 4-Aminothiophenol¹¹⁰

Die analoge Umsetzung des 4-Aminothiols ergibt das Disulfan **74**, welches wie das o. g. Produkt zur weiteren Umsetzung benötigt wird.

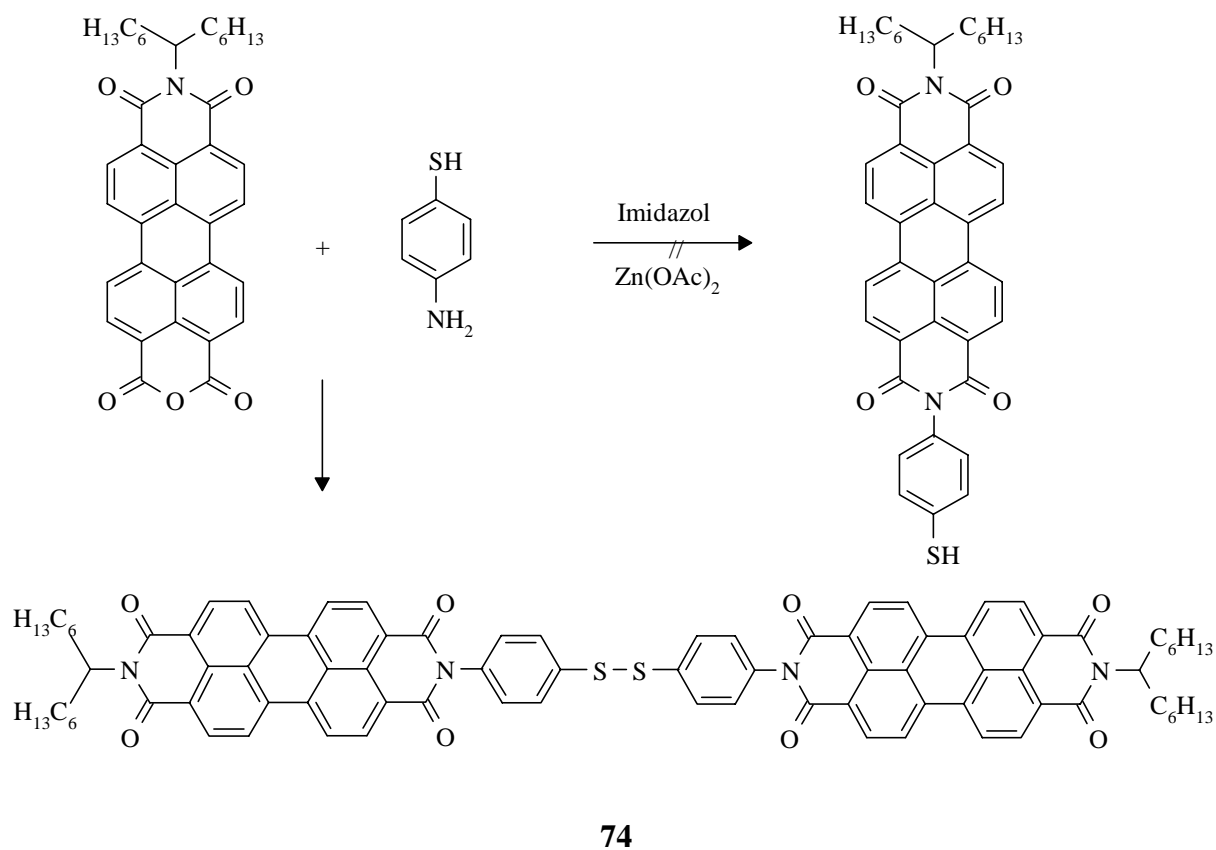


Abb. 75: Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit 4-Aminothiophenol

10.1.2. Reduktion von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(eth-2-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan

10.1.2.1. N-(1-Hexylheptyl)-N'-(2-acetylthioethyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid

Für die Reduktion von Bis-[N'-(1-hexylheptyl)-N'-(eth-2-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan **73** erweist sich die Umsetzung mit Natriumborant in Toluol als gute Methode, welches sich von seiner Reduktionskraft her jedoch schon an der Grenze befindet, da eine Reduktion der Carbonylgruppen im Perylenbisimidgrundkörper möglich ist. Aufgrund seiner Hydrophobie eignet sich dieses Reduktionsmittel sogar für Reaktionen in wässrigen Medien, da es dort kinetisch inert ist. Obwohl eine Violettfärbung des Reaktionsgemisches auf eine Umsetzung hindeutet (Vorhandensein von Schwefelradikalen), misslang die Reduktion des Disulfans mit Natriumborant in Toluol ebenso, wie die mit Natriumdithionit in wässriger, ethanolischer Lösung, wie dies bereits in der vorhergehenden Arbeit¹¹⁰ der Fall war.

Mit Zink in Eisessig/Chloroform konnte aus **73** die Acetylthiol-Verbindung **75** dargestellt werden, wobei der Zusatz von Essigsäureanhydrid, welches bei der Reaktion entstehendes Wasser bindet, zu einer Erhöhung der Ausbeute führt, bzw. eine Reaktion überhaupt erst ermöglicht. Eine weitere Erhöhung der Ausbeute wird durch Verwenden von Devardascher Legierung (50 % Kupfer, 45 % Aluminium und 5 % Zink), welche gleichmäßig reduzierend wirkt¹¹¹, statt des Zinks erreicht. Wichtig ist bei dieser Reaktion auch die Reaktionsdauer. So konnte nach drei Stunden Rückflussskochen der Mischung noch keine, nach 24 Stunden eine vollständige Umsetzung der Reaktanden festgestellt werden. Dennoch ist die weitere Aufreinigung nicht gelungen, da die Hauptreaktionsprodukte sich über die ganze Chromatographiesäule verteilen, ohne voneinander abtrennbare Fraktionen zu bilden.

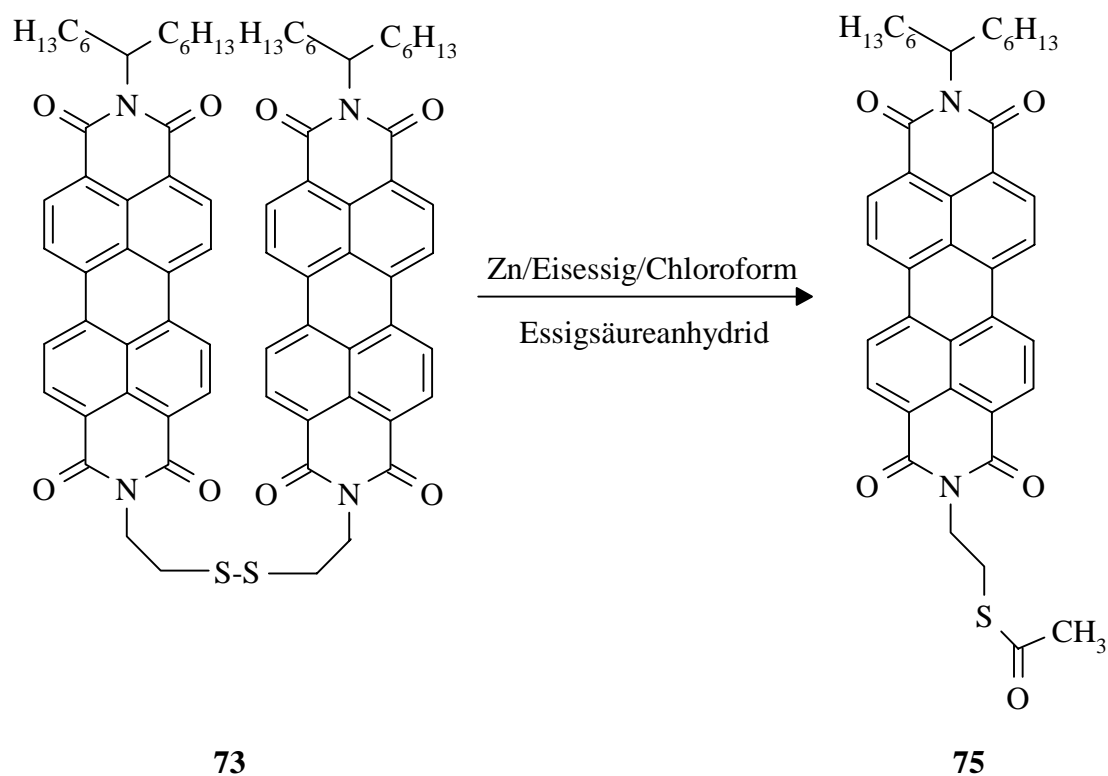


Abb. 76: *N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-(2-acetylthioethyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxydiimid (**75**)

10.1.3. Reduktion von Bis-[*N*-(1-hexylheptyl)-*N'*-(phen-4-yl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxydiimidyl]-disulfan

10.1.3.1. *N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-(4-acetylthiophenyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarboxydiimid

Die Reduktion des Disulfans **74** mit Natriumboranat in Diethylenglykol misslang, was sowohl dünnschichtchromatographisch, als auch mithilfe der Atom-Absorptionsspektroskopie (AAS) festgestellt werden konnte. Dagegen konnte mit Zink in Eisessig / Chloroform / Essigsäureanhydrid die entsprechende Acetylthiol-Verbindung **76** dargestellt werden. Die Reinigung gestaltet sich jedoch ebenfalls als schwierig, da Produkte entstehen die keine voneinander trennbaren Fraktionen auf einer Chromatographiesäule oder dem Chromatotron ergeben.

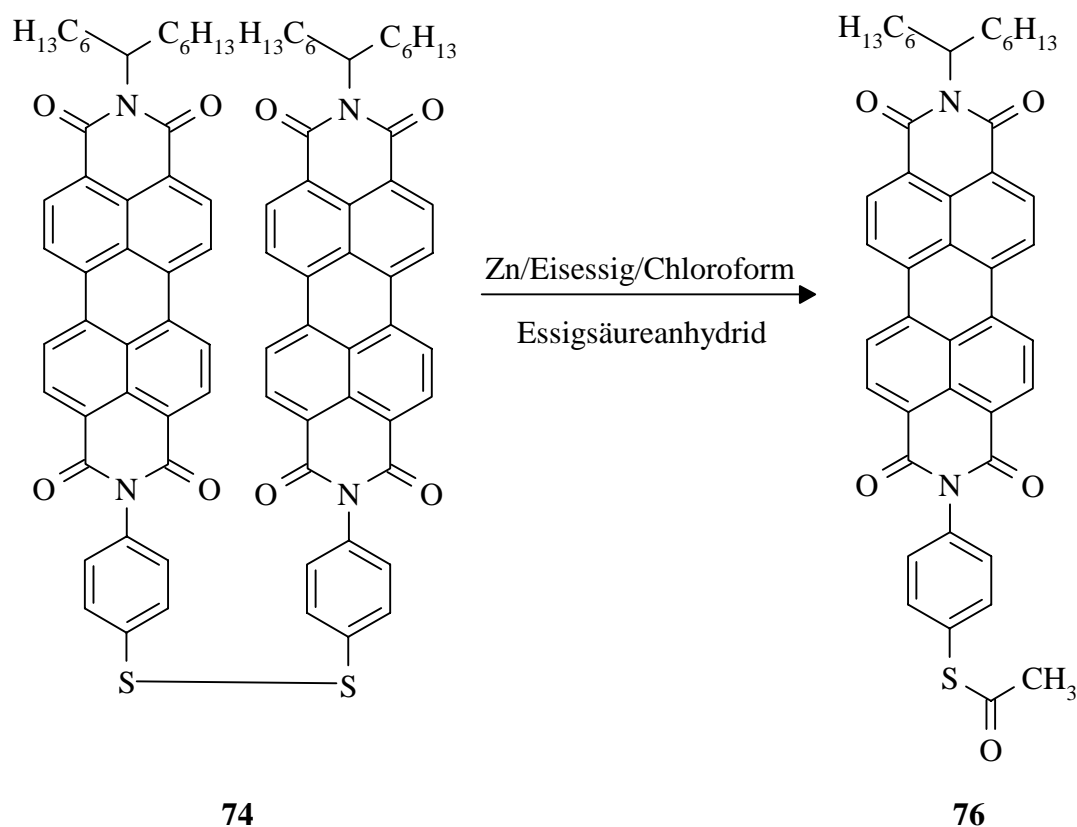


Abb. 77: *N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-(4-acetylthiophenyl)-perylene-3,4,9,10-tetracarboxidiimid (76)

10.1.4. Umsetzung von Bis-[*N*-(1-hexylheptyl)-*N'*-(phen-4-yl)-perylene-3,4,9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan mit 1-Octadecanthiol

Das Disulfan **74** wird mit Zink in Chloroform der Reduktion unterworfen und im Anschluss daran bei Anwesenheit eines Überschusses an 1-Oktadecanthiol mit durch die Reaktionslösung geleiteten Luftsauerstoff aufoxidiert. Ein Massenspektrums des Produkts ergab dabei lediglich Spuren des Molekülmassenpeaks der gewünschten Verbindung **77**, während der Anteil an **77** unter der Nachweisgrenze lag. Da aus vorangegangenen Reduktionsversuchen bereits bekannt ist, dass mit Zink eine Reduktion von **74** erzielt werden kann, ist davon auszugehen, dass die intermediär entstehenden Perylenthiole sofort wieder mit ihres gleichen zum besonders stabilen Disulfan **74** reagieren.

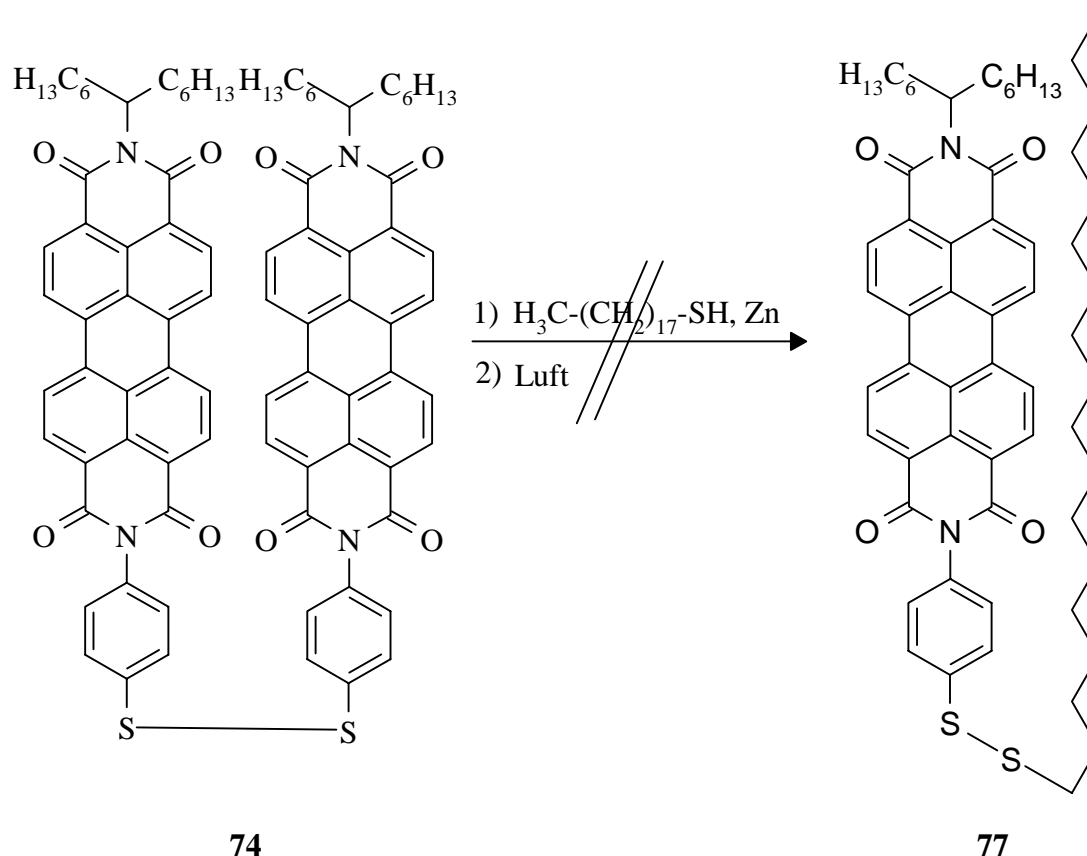


Abb. 78: *[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxydiimidyl]-disulfanyl-octadecan (77)*

10.1.5. Umsetzung von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxydiimidyl]-disulfan mit Cysteaminiumchlorid

Die Umsetzung des Disulfans **74** mit Natriumdithionit in wässrigem Aceton, die in Handversuchen durch eine intensive, jedoch schnell verschwindende blaue Färbung Hinweise auf eine Reduktion lieferte, ergab mit Cysteaminiumchlorid laut Dünnschichtchromatogramm leider kein Disulfan **78**.

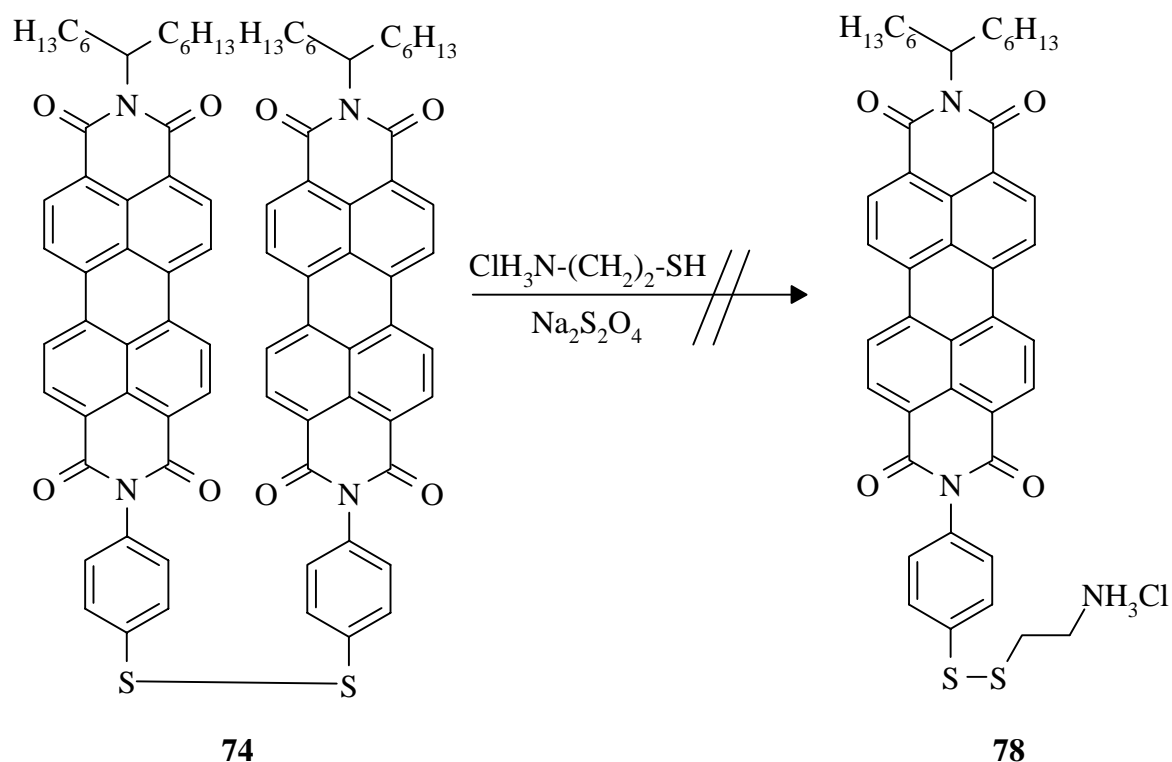


Abb. 79: *[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxydiimidyl]-disulfanyl-2-ethylammoniumchlorid 78*

10.1.6. Umsetzung von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxydiimidyl]-disulfan mit Hydrazinhydrat

Eine milde Methode für die Disulfanreduktion, die allgemein gute Ausbeuten liefert, ist die in der Literatur beschriebene¹¹² Umsetzung mit Hydrazinhydrat unter Argon in Methylenchlorid

unter Rückflusstemperatur. Nach Aufarbeitung konnte jedoch auf dem Dünnschichtchromatogramm keine Umsetzung beobachtet werden.

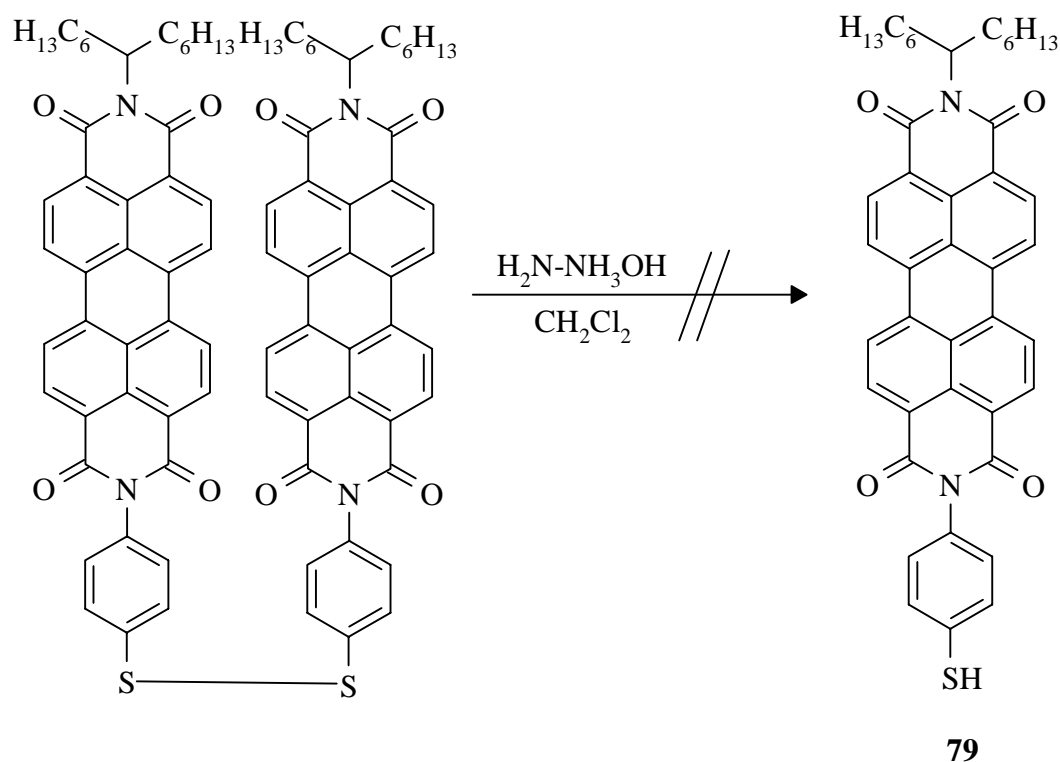


Abb. 80: Umsetzung von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan mit Hydrazinhydrat

10.2. Verknüpfung von Perylenen mit Kohlenhydraten

10.2.1. Umsetzung von D-Glucamin mit N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid in Chinolin

Wie bereits in vorangegangener Arbeit versucht¹¹³, sollte der Perylengrundkörper mit einem Kohlenhydrat verknüpft werden, z.B. für Fluoreszenzmessungen in biochemischen Systemen. Die Umsetzung von **70** mit 1-Amino-1-deoxysorbitol (D-Glucamin) gelang dabei in Chinolin, in welchem bessere Ausbeuten an isoliertem Material erzielt werden, als in Imidazol, was aufgrund weniger entstandener Nebenprodukte der Fall sein dürfte. Die Aufreinigung der in warmem DMSO mäßig löslichen Produkte ist schwierig; es ist dabei unbedingt notwendig, die Temperatur in Lösung nicht über 120 °C, bei vorliegen des festen Produkts nicht über 90 °C ansteigen zu lassen. Das Produkt neigt nämlich dazu, im Kohlenhydrateil des Moleküls

unterschiedliche Fragmente abzuspalten, was zu verschiedenen Produkten mit meist gegenüber **80** leicht verminderten Massenpeaks führt. Die Zersetzung des Produkts ist dabei deutlich an seiner immer dunkler werdenden Farbe (bis zur Schwarzfärbung) zu erkennen. Eine Aufreinigung des Rohmaterials konnte dabei nur mithilfe der „reversed phase“ Chromatographie¹¹⁸ erzielt werden, wobei dennoch große Teile des Produkts auf der Chromatographiesäule verblieben. Die Elementaranalyse von **80** ergibt ferner, dass das Produkt wechselnde Mengen an Kristallwasser enthalten kann.

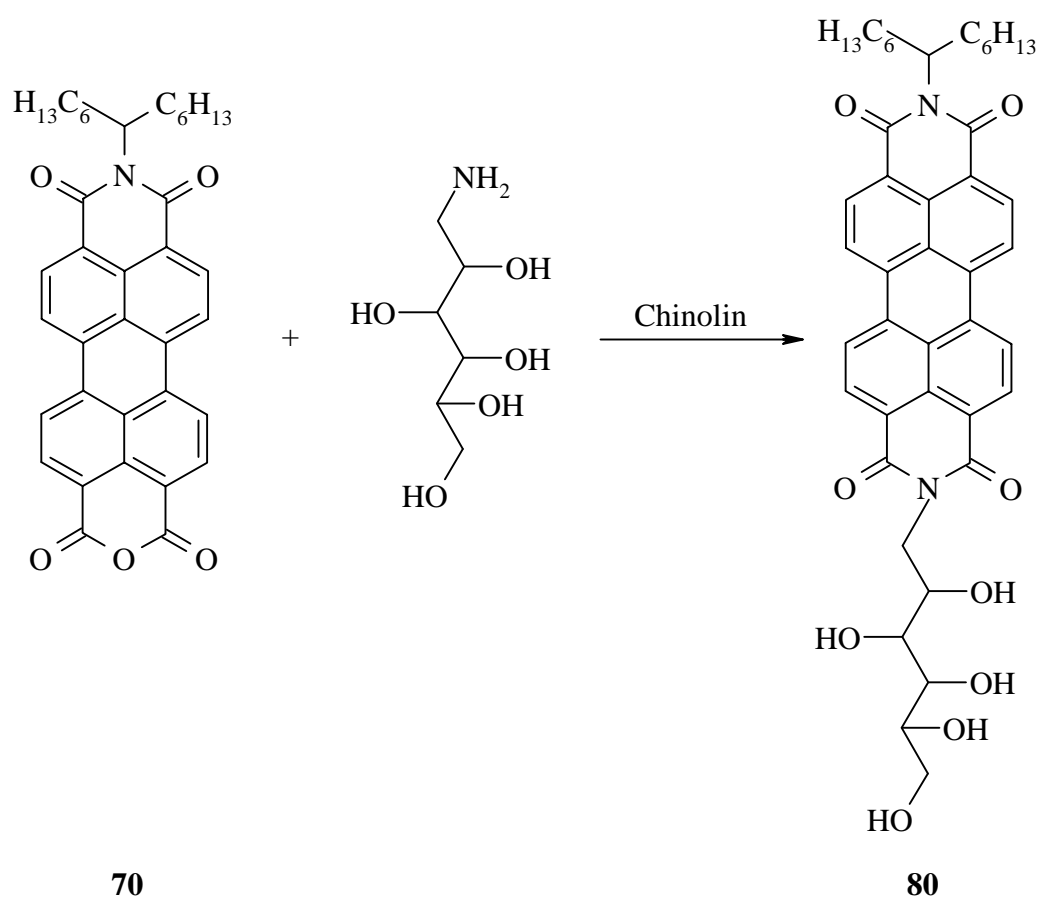


Abb. 81: Umsetzung von *D*-Glucamin mit *N*-(Hexylheptyl)-perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid in Chinolin

10.3. Verknüpfung von Perylenen mit Dihydrotestosteron

Um den Gehalt von Proben an androgenen Substanzen zu bestimmen wird bisher eine aufwändige Isotopenmarkierung angewandt¹⁶⁹. Um dieses Verfahren zu vereinfachen, wurde versucht, das DHT mit dem Perylengrundkörper zu verknüpfen. Dazu muss im Perylen zunächst eine reaktive Gruppe eingeführt werden, um diese Verknüpfung zu erreichen. Da das DHT aus sterischen Gründen bei der Rezeptor-Bindung am zweckmäßigsten an C-17 verankert wird, bietet sich die dortige Hydroxylgruppe zur Veresterung an.

Die in der Literatur¹¹⁹ bereits erfolgreich angewandte Verknüpfung von Aminocarbonsäuren mit Perylenbisimiden führte dann schließlich zur folgenden Synthesesequenz.

10.3.1. Darstellung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylen-3,4:9,10-bis-(dicarboximid-yl)]-benzoesäure

Die nach der Standardmethode in Imidazol dargestellte Carbonsäure **82** konnte nach aufwändigen Reinigungsschritten schließlich sogar in gegenüber der Literatur¹¹⁹ erhöhter Ausbeute dargestellt werden.

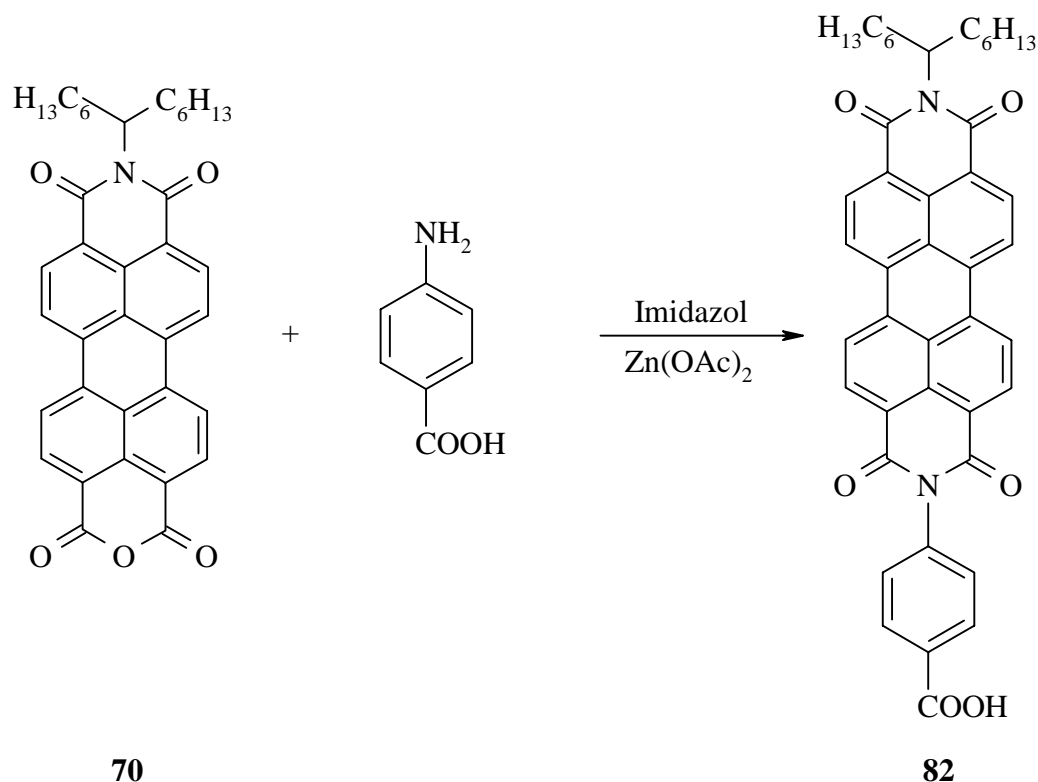


Abb. 82: Darstellung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid-yl)]benzoesäure (**82**)

10.3.2. Veresterung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid-yl)]-benzoesäure mit Dihydrotestosteron

Für die Veresterung von **82** mit Dihydrotestosteron wurde die Methode mit DMAP und DCC^{8-11} gewählt, die sich bereits bei der Veresterung des DHT bestens bewährt hat. Überraschenderweise konnte als Hauptprodukt nicht der zu erwartende Ester **83** isoliert werden, sondern das Amid **84**, welches Kristallwasser enthält. Das Entstehen eines Amids bei dieser Reaktion ist bislang in der Literatur nicht beschrieben.

Der gewünschte Ester konnte in etwa 20prozentiger Ausbeute isoliert werden, ist aber leider aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Ethanol oder wässrig ethanolischer Lösung für den Androgentest nicht verwendbar.

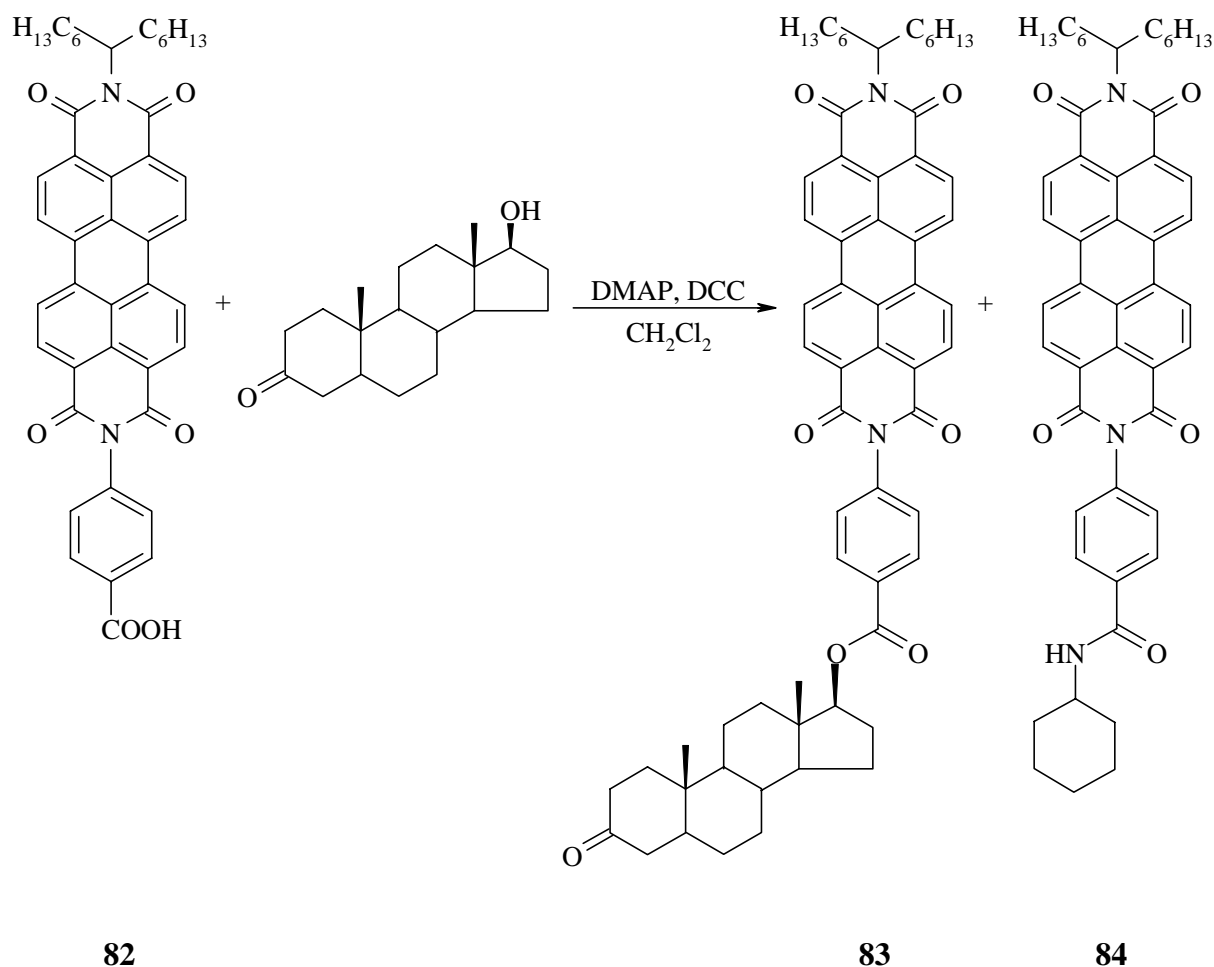


Abb. 83: Veresterung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid-)]-benzoesäure mit Dihydrotestosteron

10.4. Darstellung von N,N'-Bis(1-hexylheptyl)-benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-hydrazid

Die Erscheinung der Chemolumineszenz, also die Umwandlung von chemischer Energie in Licht wird in der Literatur vielfach beschrieben¹³⁶⁻¹³⁷, vor allem bei Derivaten des Luminols¹³⁸⁻¹⁴⁰, des Acridins¹⁴¹⁻¹⁴⁴ und bei Oxalaten¹⁴⁵⁻¹⁴⁶. Die Darstellung von Verbindung **85** aus dem mit guten Quantenausbeuten fluoreszierenden Anhydrid **85a** mit Hydrazinhydrat bei erhöhter Temperatur im Autoklaven ergibt eine Rohausbeute von fast 100 %. Leider weist das Produkt keine Fluoreszenz, und im Handversuch auch keine Chemolumineszenz auf.

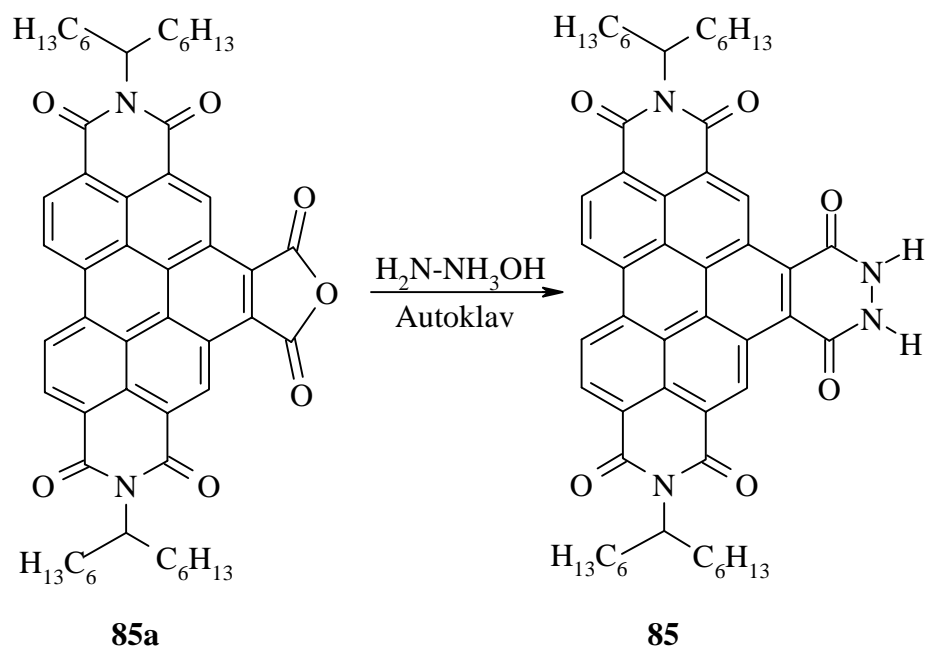


Abb. 84: Darstellung von *N,N'*-Bis(1-hexylheptyl)-benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-hydrazid

Im Gegensatz dazu weist das entsprechende Hydrazid **85b** des Perylens mit einer Emissionsquantenausbeute von etwa 7 % eine recht starke Chemolumineszenz auf¹²⁰.

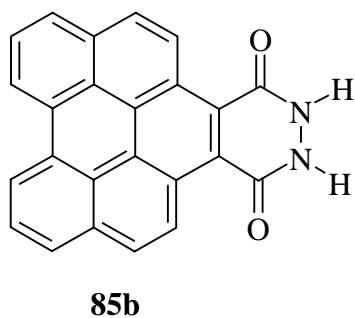


Abb. 85: Benzo[ghi]perylene-1,2-dicarbonsäure-hydrazid (**85b**)

10.5. Darstellung eines tetrachromophoren Perylenfarbstoffes

10.5.1. Vorstufen

10.5.1.1. Darstellung von Tetraphenylmethan

Die Diazotierung von 4-(Triphenylmethyl)-anilin mit Isopentylnitrit und konzentrierter Schwefelsäure in Ethanol¹²¹ und abschließende Abspaltung der Diazogruppe mit Phosphinsäure ergibt eine sehr gute Ausbeute von etwa 90 % an **86**.

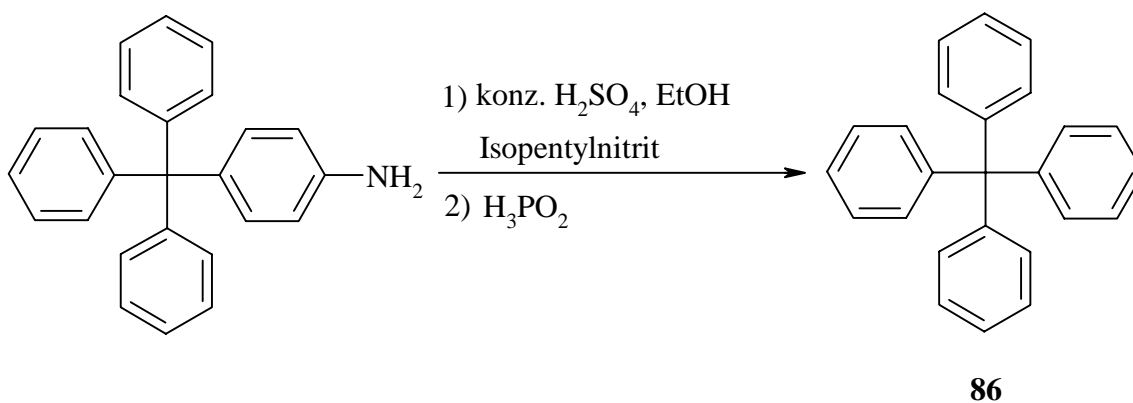


Abb. 86: Darstellung von Tetraphenylmethan **86**

10.5.1.2. Nitrierung des Tetraphenylmethans

Die Nitrierung des Tetraphenylmethans (**86**) mit rauchender Salpetersäure in Eisessig / Essigsäureanhydrid¹²¹ gelingt glatt mit guter Ausbeute, die Aufarbeitung zur Reinsubstanz ergibt dann noch eine Ausbeute von 43 %. Dabei hat sich DMF als Lösungsmittel zur Umkristallisation bestens geeignet.

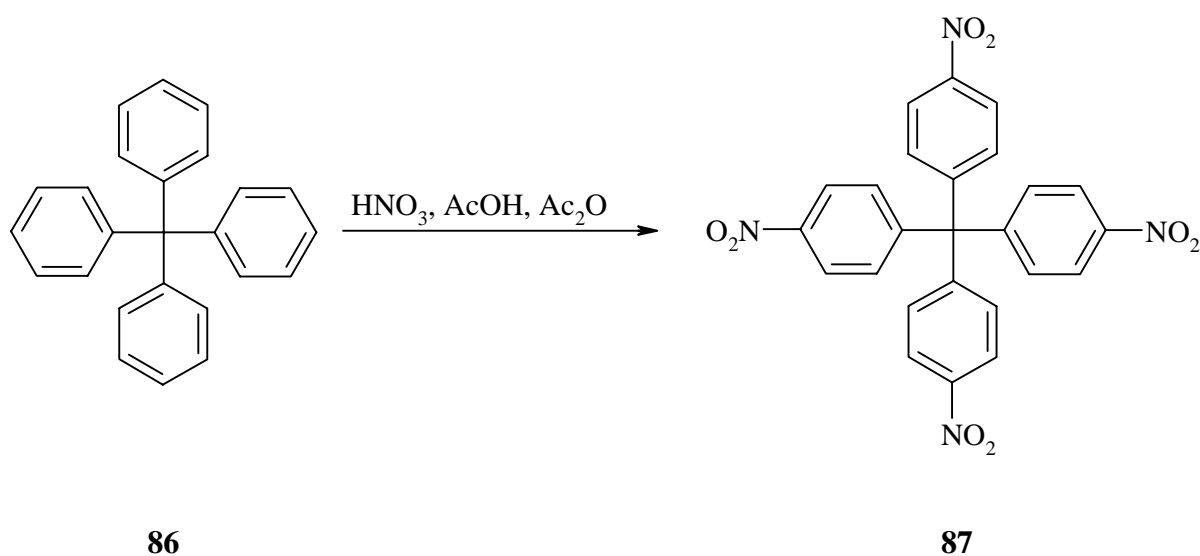


Abb. 87: Nitrierung des Tetraphenylmethans

10.5.1.3. Reduktion des Tetra-(4-nitrophenyl-)methans

Die Reduktion der Nitroverbindung **87** bereitete dagegen größere Schwierigkeiten. Die in der Literatur beschriebene Reduktion mit Wasserstoff bei einem Hydrierdruck von 200 bar¹²¹ führte in einer vorangegangenen Arbeit bei niedrigerem Wasserstoffdruck (100 bar)¹²² nicht zum gewünschten Produkt. Auch mit Titan(III)chlorid¹²³⁻¹²⁴ in Salzsäure, Eisen in Eisessig, Zinn(II)chlorid in Ethanol¹²⁵⁻¹²⁶, Palladium / Kohlenstoff / Hydrazinhydrat in Ethanol¹²⁷ konnte die Reduktion nicht ausgeführt werden. Erst die Verwendung von Raney-Nickel / Hydrazinhydrat in THF ermöglichte die Darstellung des bereits literaturbekannten^{121,135} Amins **88** mit guter Ausbeute. Das Umkristallisieren der gelb gefärbten Verbindung aus Ethanol ergab schließlich die leicht beige gefärbte Substanz **88** in knapp 50prozentiger Ausbeute.

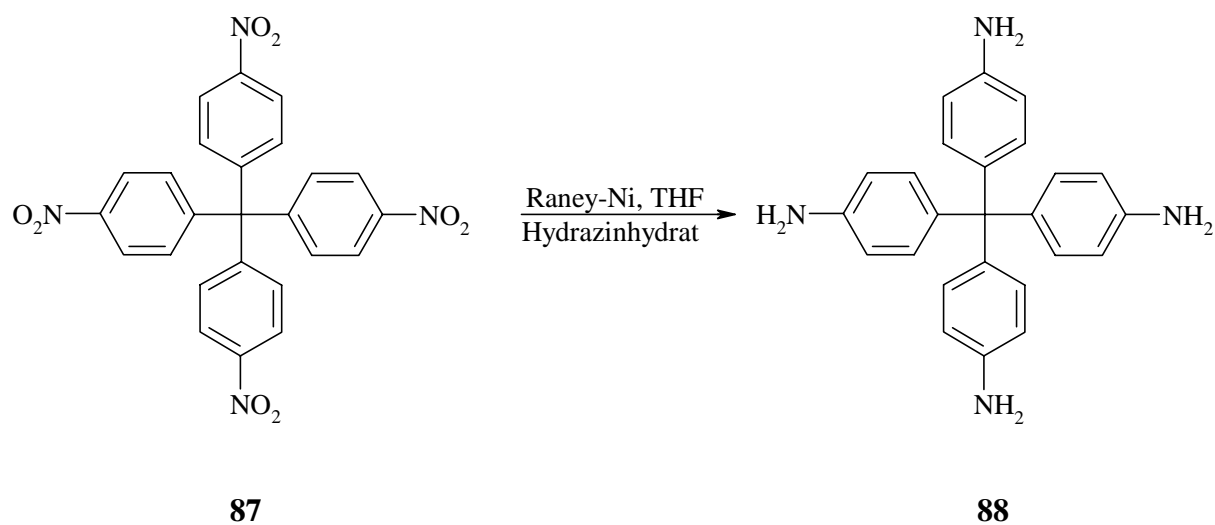


Abb. 88: Reduktion des Tetra-(4-nitrophenyl-)methans **87**

10.5.1.4. Formylierung von Tetrakis-(4-formylaminophenyl-)methan

Die Formylierung von **88** mit wasserfreier konzentrierter Ameisensäure¹²⁸ liefert das gewünschte Produkt in etwa 30prozentiger Ausbeute als bräunliches Pulver. Die Elementaranalyse deutet aufgrund niedrigeren Kohlenstoffgehalts auf das Vorhandensein von Kristallwasser hin.

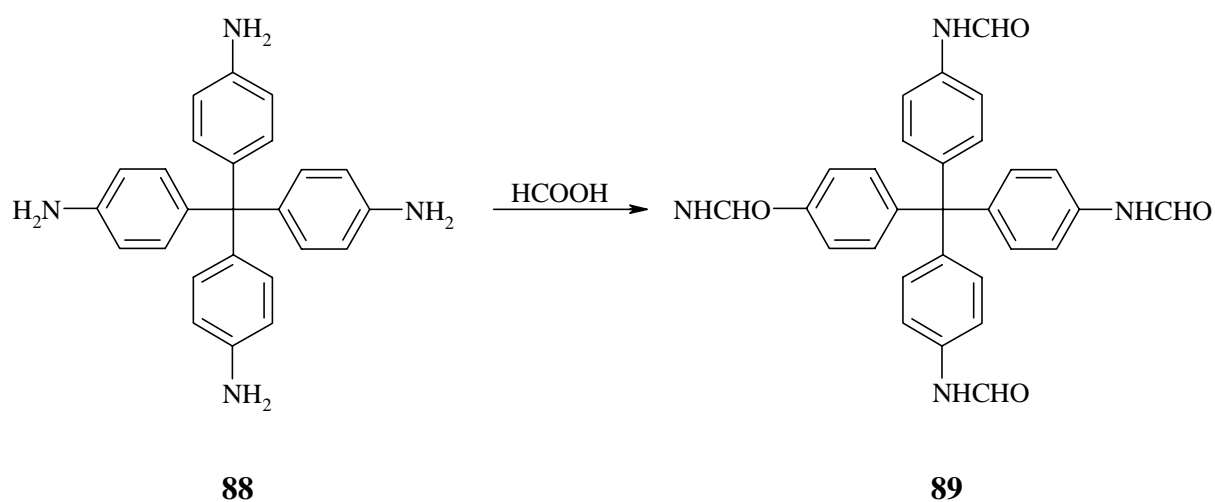
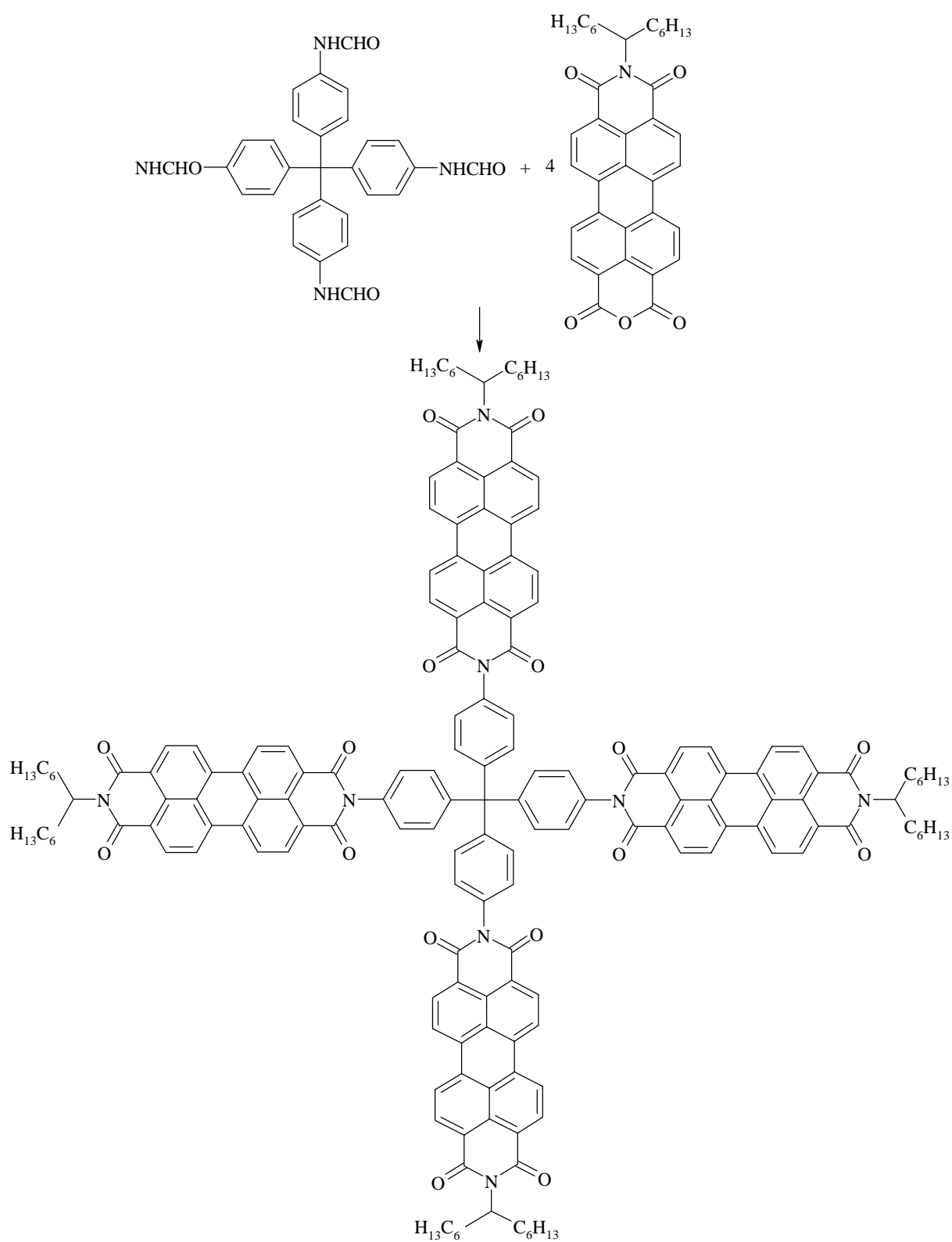


Abb. 89: Formylierung von Tetrakis-(4-aminophenyl-)methan **88**

10.5.1.5. Kondensation von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Tetrakis-(4-formylaminophenyl-)methan

Die Umsetzung des formyliertenamins **89** in Imidazol mit N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid liefert gegenüber der Synthese mit dem Amin **88** keinen entscheidenden Vorteil bei den Ausbeuten an **90**, sie bewegen sich bei beiden Varianten der Reaktion in der gleichen Größenordnung von etwa 20 % an Rohprodukt. Bei der Aufreinigung hat sich vor allem die Flashchromatographie¹⁴⁹ als besonders nützlich erwiesen, während die sehr zeitaufwändige extraktive Umkristallisation hier nur mäßigen Erfolg erbrachte.

Die Extinktion der längstwelligen Bande bei 528 nm ist dabei gegenüber dem Einzelchromophor aufgrund von Excitonenwechselwirkung ein wenig erhöht, wie bereits bei vorangegangenen Arbeiten¹²⁹⁻¹³¹ über Di- und Trichromophore von Perylenverbindungen festzustellen war.



90

Abb. 90: Kondensation von *N*-(Hexylheptyl)-perylen-3,4,9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Tetrakis-(4-formylaminophenyl)-methan

10.6. Darstellung eines oktachromophoren Perylenfarbstoffes

10.6.1. Kondensation von Perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-monokaliumsalz mit Tetrakis-(4-aminophenyl-)methan

Die Kondensation von Perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-mono-kaliumsalz¹³²⁻¹³³ mit Tetrakis-(4-aminophenyl-)methan kann aufgrund der guten Löslichkeit beider Komponenten in warmem Wasser durchgeführt werden. Diese Reaktion liefert den äußerst schwerlöslichen Tetrachromophor **91**, der durch Extraktion mit DMSO aufgereinigt, jedoch nicht analysenrein erhalten werden kann.

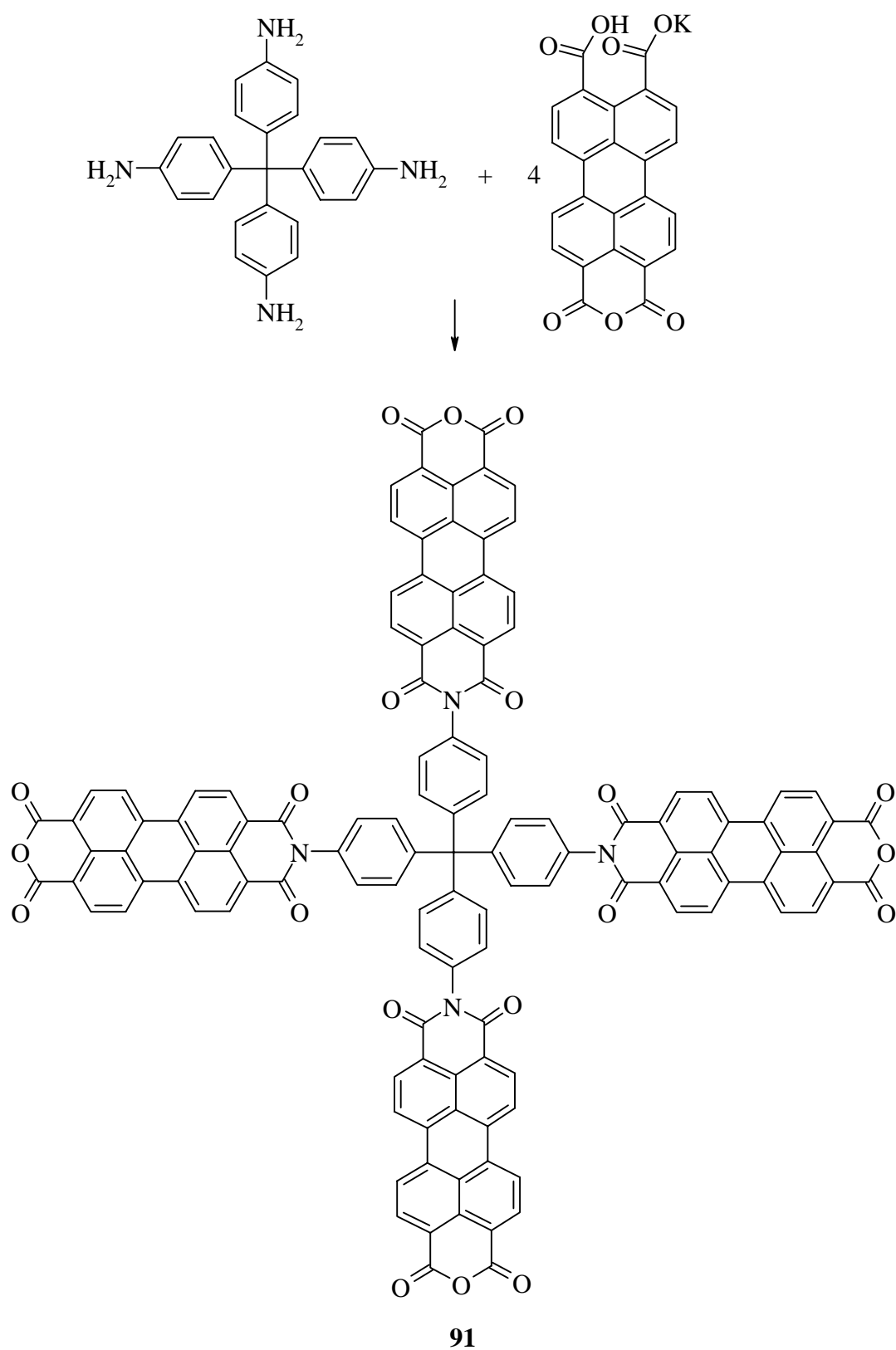


Abb. 91: Kondensation von Perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-monokaliumsalz mit Tetrakis-(4-aminophenyl-)methan

10.6.2. Kondensation von Tetrakis-[perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximidyl-(4-phenyl-)]methan mit N-(1-Hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-hydrazid-9,10-imid

Das unter **10.6.1.** dargestellte, praktisch unlösliche Tetrakis-[perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximidyl-(4-phenyl-)]methan (**91**) wird mit N-(1-Hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-hydrazid-9,10-imid zwei Stunden lang in Imidazol umgesetzt und nasschemisch aufgearbeitet. Das dabei gewonnene Hauptprodukt erweist sich jedoch als praktisch unlöslich in den verschiedensten Lösungsmitteln.

Aufgrund der verbreiterten Banden des IR-Spektrums kann nicht ermittelt werden, ob es sich um das gewünschte Produkt handelt. Aufgrund der Lage einiger Banden kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Hauptprodukt nicht um ein Edukt handelt. Auch das Aufnehmen von UV / VIS – Spektren in konz. Schwefelsäure, das in der Literatur beschrieben wird¹⁷⁹, führt aufgrund der Schwerlöslichkeit des Oktachromophors nicht zum Erfolg.

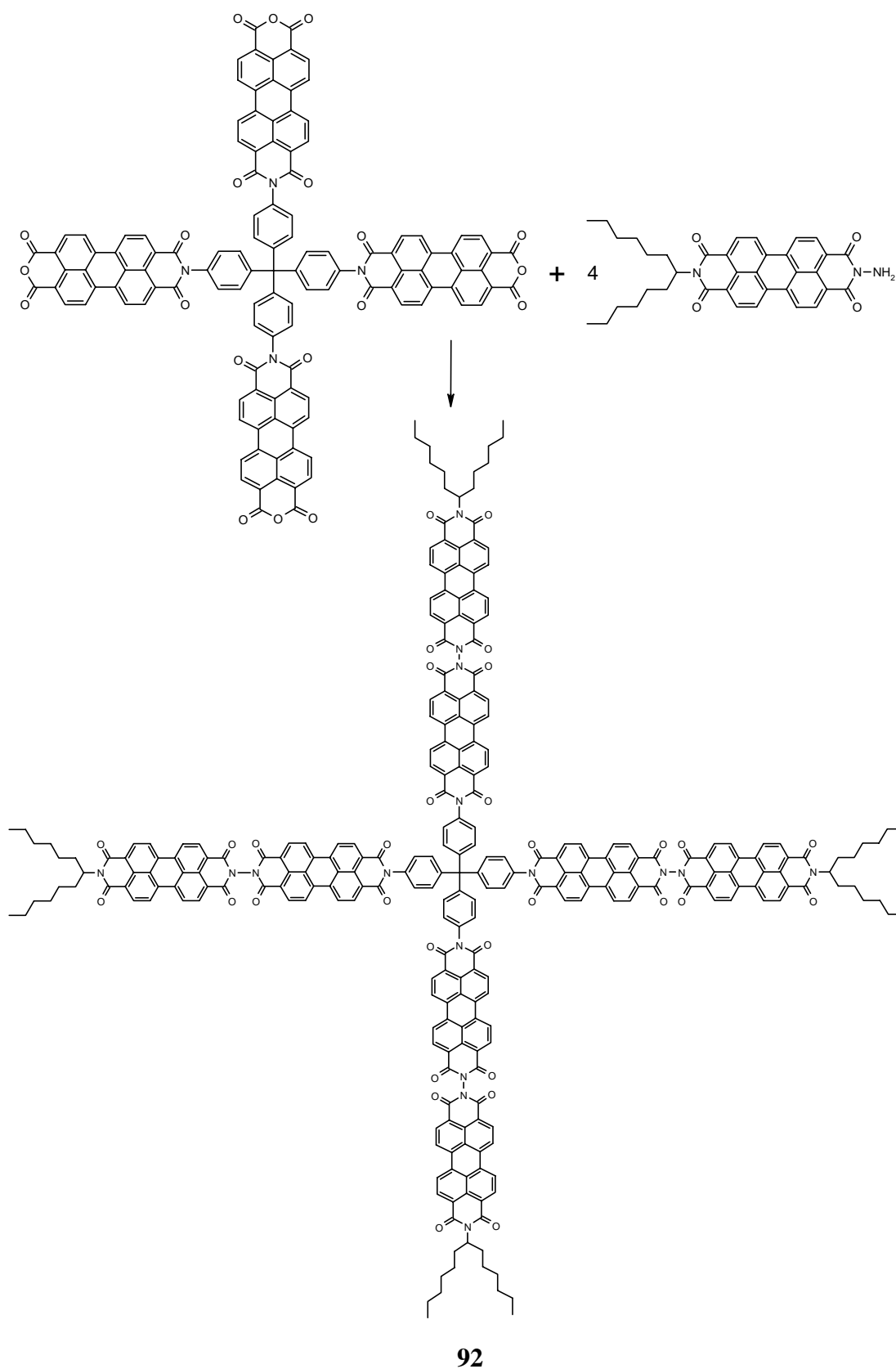


Abb. 92: Kondensation von Tetrakis-[perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximidyl-(4-phenyl-)]methan mit *N*-(1-Hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-hydrazid-9,10-imid

11. Zusammenfassung

Es konnten eine ganze Reihe von Testosteron- und Dihydrotestosteronderivaten dargestellt werden, oft auf neuem und einfacherem Weg als in der Literatur beschrieben.

Dabei handelt es sich im wesentlichen um in C3- und C17-Stellung funktionalisierte Derivate.

Dabei konnte auch eine Röntgenstrukturanalyse der neuen, nicht literaturbekannten Verbindung 3-Oxo-5 α -androstan-17-O-phenyl- β -thioameisensäureester (**16**) erhalten werden, die mit Chlorthioameisensäurephenylester in Methylenchlorid als analysenreine Verbindung dargestellt wurde.

Des weiteren konnten Teilstrukturen der beiden Hormone als Reinsubstanzen synthetisiert werden, die jedoch allesamt bei normalen, am Rezeptor vorkommenden Konzentrationen unwirksam waren.

Dazu gehören z. B. *S*(+)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-methyl-2(3*H*)-naphthalinon (**37**), 2-Methyl-2-(3-oxo-butyl)-cyclopentan-1,3-dion (**41**) und Tridecan-3,11-dion (**43**).

Auch wurden Vorstufen zu androgenen Pendants zum synthetischen, östrogen wirksamen Diethylstilbestrol rein dargestellt, die alle keine Wirkung als Sexualhormon aufweisen.

Von 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (**52**) und 1-Methyl-4-oxo-cyclohexancarbonitril (**53**) liegen Röntgenstrukturen vor.

Auch die dem Nonylphenol entsprechenden androgenen Verbindungen 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (**63**) und 4-Methyl-4-nonyl-cyclohex-2-en (**67**) konnten, als im Test unwirksame Substanzen, erhalten werden.

Die Reduktionsversuche der Perylendisulfane führten nicht zu den entsprechenden Perylenthiole, es konnten jedoch neben den Vorstufen die Acetylthiole N-(1-Hexylheptyl)-N'-(2-acetylthioethyl)-perylene-3,4:9,10-tetra-carboxidiimid (**75**) und N-(1-Hexylheptyl)-N'-(4-acetylthiophenyl)-perylene-3,4:9,10-tetra-carboxidiimid (**76**) synthetisiert werden.

Des weiteren gelang die Umsetzung von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit 1-Amino-1-deoxysorbitol (D-Glucamin) in Chinolin zum N-(1-Hexylheptyl)-N'-(D-glucyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid (**80**).

Auch die Veresterung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis (dicarboximidy-)]-benzoesäure mit Dihydrotestosteron gelang in äußerst geringer Ausbeute, wobei als Hauptprodukt das bisher unbekannte 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximidy-)]benzoesäure-cyclohexylamid (**84**) erhalten werden konnte.

Die Synthese des unbekannten N,N'-Bis(1-hexylheptyl)-benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-hydrazid (**85b**) gelang mit N,N'-Bis(1-hexylheptyl)-benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-anhydrid und Hydrazinhydrat bei erhöhter Temperatur im Autoklaven mit guter Ausbeute.

Die Synthese des literaturunbekannten tetrachromophoren Perylenfarbstoffes Tetrakis-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-(4-phenyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-methan (**90**) als analysenreine Verbindung gelang durch Umsetzung von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid mit Tetra-(4-aminophenyl)-methan (**88**) in Imidazol.

Die Reduktion des Vorproduktes Tetra-(4-nitrophenyl)-methan (**87**) zum Tetra-(4-aminophenyl)-methan (**88**) konnte dabei nur mithilfe von Raney-Nickel und Hydrazinhydrat in THF, nicht jedoch mit anderen Reduktionsmethoden durchgeführt werden.

EXPERIMENTELLER

TEIL

12. Analytik, Chemikalien und Reinigungsmethoden

12.1. Geräte

Infrarot-Spektren:	IFS 45, Bruker; IR 1420, Perkin Elmer.
UV/VIS-Spektren:	MIT 20/L, Bruins Instruments.
Fluoreszenzspektren:	FS 3000, Perkin Elmer.
80 MHz-Kernresonanz-Spektren:	WP 80, Bruker.
300 MHz-Kernresonanz-Spektren:	ARX 300, Bruker.
400 MHz-Kernresonanz-Spektren:	VKX 400 S, Varian.
600 MHz-Kernresonanz-Spektren:	ARX 600, Bruker.
Massenspektren:	SM 1 B, Varian MAT; Finnigan MAT
90.	
Schmelzpunkte bis 200 °C:	Schmelzapparatur Büchi 535.
Schmelzpunkte von 200 °C bis max. 300 °C:	Kupferblockgerät.
Drehwinkel:	Polarimeter 241, Perkin Elmer.
Elementaranalysen:	Mikrochemisches Labor des Org.
Instituts.	

12.2. Schmelz- und Siedepunkte

Die angegebenen Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

12.3. Polarimetrie

Alle Spektren wurden bei 25 °C mit dem Licht der D – Linie des Natriums (589 nm) entweder in Chloroform oder, falls die Substanz darin schwerlöslich ist, in Ethanol aufgenommen. Beide Lösungsmittel haben den UVASOL[®]-Reinheitsgrad für die Spektroskopie.

12.4. Chemikalien

Sofern nicht jeweils extra angegeben, sind die verwendeten Chemikalien im Fachhandel erhältlich. Für Synthesen und Reinigungen wurden technische Lösungsmittel eingesetzt, die gegebenenfalls einmal destilliert und, falls erforderlich, nach den für das jeweilige Lösungsmittel üblichen Methoden getrocknet wurden.

UV/VIS-Absorptions- und Fluoreszenzmessungen wurden in Lösungsmitteln der Firma Merck (UVASOL^R) durchgeführt.

12.5. Reinigungsmethoden

12.5.1. Dünnschichtchromatographie

Für analytische Zwecke wurden die Fertigfolien Alugram^R SIL G/ UV₂₅₄ (Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator, Schichtdicke 0.25 mm) von Merck und Polygram ALOX N/UV₂₅₄ von der Firma Macherey-Nagel verwendet.

12.5.2. Säulenchromatographie

Für die präparative Reinigung wurden Glassäulen von 80 cm Länge und 4 cm Durchmesser oder kleinere Säulen mit den Maßen 30 cm x 2.5 cm verwendet. Als stationäre Phasen dienten Kieselgel 60 (Korngröße 0.063 - 0.2 mm) von der Firma Merck sowie MN-Kieselgel N von der Firma Macherey, Merck und Co. (Korngröße 0.002 – 0.06 mm) oder Aluminiumoxid (Fluka Typ 507 C neutral) von der Firma Fluka. Als flüssige Phase diente, sofern nicht anders erwähnt, einfach destilliertes Chloroform.

12.5.3. Extraktive Umkristallisation¹⁴⁷

Bei der extraktiven Umkristallisation wurde das Produkt fortlaufend aus dem Rohprodukt extrahiert. Der Extrakt tropfte kontinuierlich und ohne Abkühlung zentral in die unter Rückfluss kochende Lösung. In der Vorlage kristallisierte das Produkt ohne größere Temperaturschwankungen aus, sobald die Löslichkeit überschritten wurde.

12.5.4. Chromatotron¹⁴⁸

Bei dem Chromatotron handelt es sich um eine durch einen Motor angetriebene Glasscheibe, auf die ein angefeuchtetes Gemisch aus Kieselgel oder Aluminiumoxid und Calciumsulfat aufgebracht wird. Nach dem langsamen Lufttrocknen der stationären Phase kann ein Stoffgemisch aufgetragen und so, mit Hilfe der Fliehkraft und dem unterschiedlichen Haftvermögen der einzelnen Substanzen auf der Platte, effektiv getrennt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ausschließlich Kieselgelplatten (aus 125 g gipshaltigem, mit Fluoreszenzindikator versehenem Kieselgel 60 PF₂₅₄ der Firma Merck und 230 ml gekühltem bidestilliertem Wasser) verwendet, die mit einem Radialhobel auf eine gleichmäßige Stärke von vier Millimetern gebracht werden.

Nach dem Einsetzen der Platte wird zunächst Laufmittel kontinuierlich aufgetragen, bis sich eine gleichmäßige Tropfgeschwindigkeit des Lösungsmittels am Auslass einstellt. Nun wird das in wenig Laufmittel gelöste Substanzgemisch in den Einlassstutzen gefüllt und weiter gleichmäßig weiteres Laufmittel zugeführt.

Das Substanzgemisch trennt sich nun unter dem Einfluss der Zentrifugalkraft, es wandern im Idealfall mehrere, vollständig voneinander getrennte konzentrische Ringe langsam zum Plattenrand. Am Auslass können so die einzelnen Fraktionen aufgesammelt werden.

Die Hauptvorteile des Chromatotrons gegenüber der herkömmlichen Chromatographiesäule liegen v. a. in seinem besseren und schnelleren Trennungsvermögen von Gemischen sowie in der Verwendung geringerer Substanz- und Lösemittelmengen wegen geringerer Substanzverluste auf der Platte.

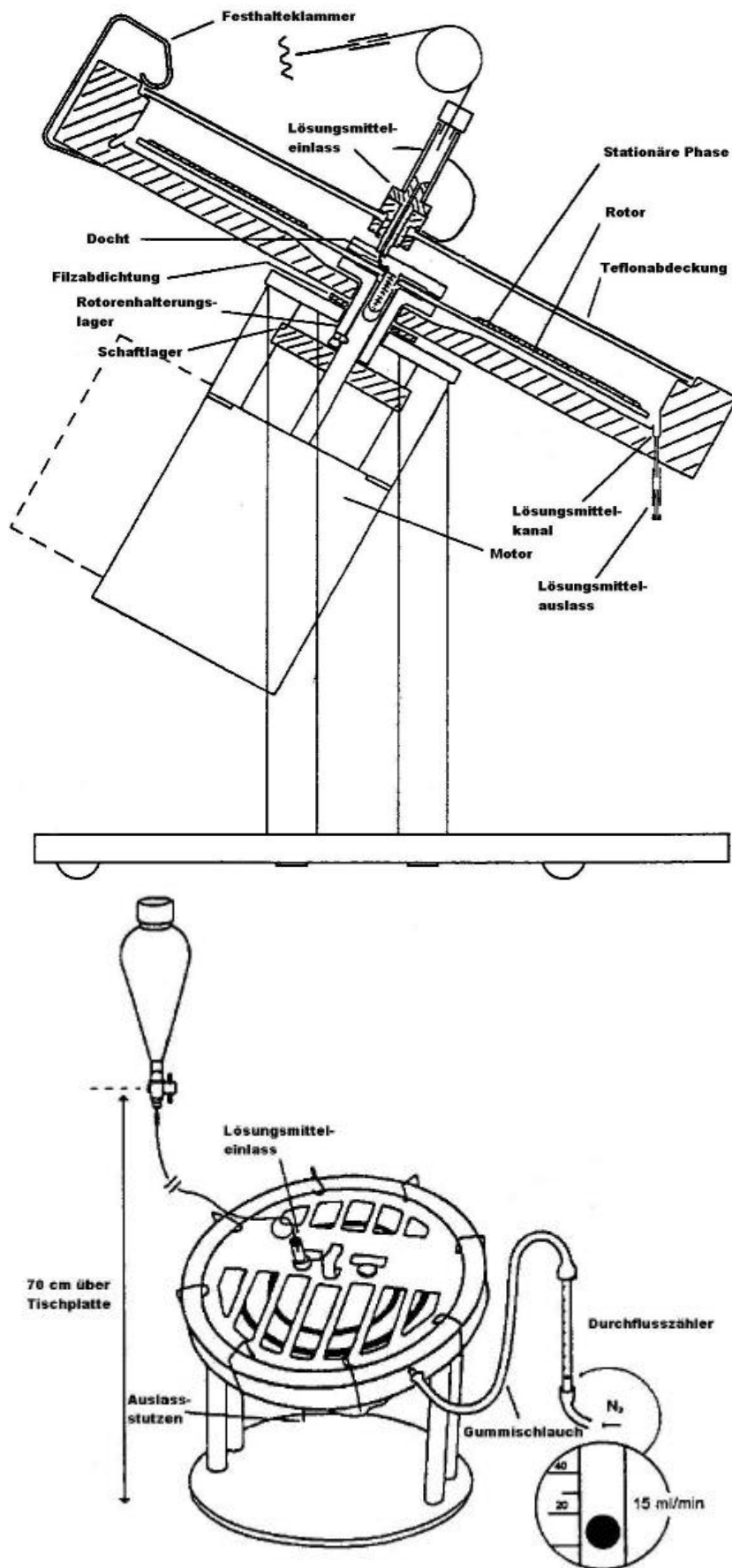


Abb. 93: Chromatotron

13. Darstellung von Derivaten des DHT

13.1. 3,3-(Ethylendioxy)-5a-androstan-17b-ol (6)

Zu 0.50 g (1.7 mmol) Dihydrotestosteron in 3 ml Ethylenglykol werden 0.29 g (2.1 mmol) Bortrifluoretherat zugetropft, und das ganze eine Stunde lang bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Nach ca. einer halben Stunde entsteht dabei ein voluminöser farbloser Niederschlag, welcher abfiltriert, mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert und über Nacht im Trockenschrank bei 110 °C getrocknet wird.

Ausb. 0.28 g (49 %) Reinsubstanz als farblose Nadeln.

Schmp. 171 °C (Lit.¹⁵⁷ 171 - 173 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414 cm⁻¹ s, 2943 s, 2870 s, 1472 w, 1448 m, 1370 m, 1360 m, 1338 w, 1258 w, 1197 m, 1181 w, 1154 w, 1139 m, 1100 s, 1080 s, 1051 m, 1019 m, 946 m, 922 w, 881 w .

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = + 83$ (c 1.45, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.73 (s, 3 H, 1 CH₃), 0.82 (s, 3 H, CH₃), 0.67 – 2.11 (m, 23 H, CH₂, CH), 3.63 (t, 1 H, CH- OH), 3.93 (s, 4 H, O- CH₂ – CH₂- O).

MS (70 eV): m/z (%) = 335 (6) [M⁺+1], 334 (25) [M⁺], 126 (4), 125 (40), 112 (9), 100 (11), 99 (100), 86 (3), 81 (2).

C₂₁H₃₄O₃ (334.6): Ber. C 75.39, H 10.27;
Gef. C 75.05, H 10.14.

13.2. 17b -Hydroxy-5a -androstan-3-ethylendithioketal (7)

Zu 1.0 g (3.4 mmol) Dihydrotestosteron und 0.65 g (6.9 mmol) 1,2-Ethanthiol in 20 ml Methanol werden unter Argon 0.54 g (3.8 mmol) Bortrifluoretherat zugetropft, und eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein dichter farbloser Niederschlag ausfällt. Dieser wird nach dem Abziehen des Methanols zweimal aus wenig Ethanol in der Kälte (Gefrierfach) umkristallisiert.

Ausb. 0.74 g (59 %) Reinsubstanz als farblose Nadeln.

Schmp. 193 °C (Lit.⁴ 194 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3462 cm⁻¹ s, 2923 s, 2870 s, 2849 s, 1636 w, 1471 m, 1444 m, 1428 m, 1378 m, 1276 w, 1143 w, 1080 w, 1060 m, 1049 m, 1028 m, 1016 w, 981 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +21$ (c 1.60, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.73 (s, 3 H, CH₃), 0.82 (s, 3 H, CH₃), 0.70 - 2.20 (m, 23 H, CH₂, CH), 3.28 (m, 4 H, -S-CH₂-CH₂-S-), 3.62 (t, 1 H, H-C-OH).

MS (70 eV): m/z (%) = 386 (10), 367 (22) [M⁺+1], 365 (100) [M⁺], 306 (9), 305 (13), 273 (11), 157 (12), 132 (15), 131 (13), 81 (16).

C₂₁H₃₄OS₂ (366.7): Ber. C 68.78, H 9.37, S 17.49;
Gef. C 68.99, H 9.36, S 17.13.

13.3. 17b-Hydroxy-5a-androstan (8)

Zu 0.49 g (1.4 mmol) 5 α -Androstan-17 β -ol-3-ethylendithioketal in 30 ml Ethanol gibt man etwa 10 g Raney-Nickel und kocht 2 Stunden lang unter Rückfluss. Der Rückstand wird abfiltriert und zweimal mit etwas Ethanol aufgekocht, die vereinigten Filtrate mit dem Rotationsdampfer eingedampft, und der Rückstand mehrmals aus Ethanol / Wasser umkristallisiert. Anschließend wird die fast analysenreine Substanz einer Sublimation im Feinvakuum unterworfen.

Ausb. 0.30 g (77%) analysenreine Substanz als farblose Nadeln.

Schmp. 142 °C (Lit.¹⁸³ 145 – 148 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ s, 2975 s, 2921 s, 2846 s, 1745 w, 1631 w, 1576 w, 1470 w, 1448 m, 1377 w, 1353 w, 1340 w, 1069 w, 1054 m, 1030 w, 956 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +12$ (c 1.35, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.73 (s, 3 H, 1 CH₃), 0.79 (s, 3 H, CH₃), 0.60 – 2.11 (m, 25 H, CH₂, CH), 3.61 (t, 1 H, CH - OH).

MS (70 eV): m/z (%) = 277 (2) [M⁺+1], 276 (10) [M⁺], 261 (10) [M⁺-CH₃], 217 (20), 149 (9), 109 (5), 91 (7), 58 (36) [(CH₃)₂CO⁺], 43 (100) [CH₃CO⁺], 42 (7).

C₁₉H₃₂O (276.5): Ber. C 82.53, H 11.69;
Gef. C 82.23, H 11.84.

13.4. 17b -Hydroxy-5a -androstan-3-on-oxim (9)

2.00 g (6.89 mmol) Dihydrotestosteron und 0.72 g (10.3 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid werden in 20 ml Ethanol und 10 ml Wasser unter Rühren und Erwärmen gelöst und mit 1.70 g Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wird 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, und der Ansatz nach dem Abkühlen auf 100 ml Wasser gegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und zweimal aus wässrigem Ethanol umkristallisiert.

Ausb. 1.82 g (86 %) Reinprodukt als farblose Nadeln.

Schmp. 217 °C (Lit.¹⁷⁰ 215 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3401 cm⁻¹ s, 2929 s, 2851 s, 1637 w, 1471 w, 1446 m, 1334 w, 1317 w, 1262 w, 1137 w, 1116 w, 1082 w, 1061 m, 1046 w, 1028 w, 1014 w, 954 m, 940 w, 688 w, 586 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +17$ (c 1.40, EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75 (s, 3H, CH₃), 0.91 (s, 3 H, CH₃), 0.64 - 2.30 (m, 23 H, CH₂, CH), 3.63 (dd, 1 H, CH - OH).

MS (70 eV): m/z (%) = 306 (21) [M⁺+1], 305 (100) [M⁺], 290 (33), 289 (45), 288 (26), 248 (24), 246 (80), 232 (22), 230 (39), 178 (23), 123 (25), 122 (20), 121 (21), 112 (91), 93 (37), 92 (37), 79 (41), 69 (99), 67 (39), 55 (36).

C₁₉H₃₁NO₂ (305.5): Ber. C 74.69, H 10.25, N 4.59;
Gef. C 74.34, H 10.42, N 4.56.

13.5. Versuch zur Synthese von 3-Amino-5 α -androstan-17 β -ol (10)

13.5.1 Reduzierende Aminierung nach Leuckart

4.00 g (63.4 mmol) Ammoniumformiat werden in einem Kolben mit Destillationsbrücke bei einer Ölbadtemperatur von 170 °C erwärmt, und das wässrig-ammoniakalische Destillat verworfen. Nach dem Absenken der Temperatur auf 130 °C wird die Brücke entfernt, ein Destillationsaufsatz mit Kühler aufgesetzt, und 1.00 g (3.44 mmol) Testosteron zugegeben. Innerhalb einer Stunde wird die Temperatur auf 175 °C erhöht, wobei Wasser abdestilliert. Nach vier Stunden lässt man das Reaktionsgemisch abkühlen und schüttelt im Scheidetrichter mit Wasser aus, welches dann mit Toluol extrahiert wird. Der nach dem Abziehen des Toluols erhaltene farblose Rückstand (N-Formylverbindung) wird mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird anschließend mit Natriumhydroxid vorsichtig unter Eiskühlung neutralisiert und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene farblose Rückstand wird in Aceton aufgenommen, wobei nur ein Teil der Substanz in Lösung geht, welcher als das Reduktionsprodukt 17 β -Hydroxy-5 α -androstan (**8**) identifiziert werden kann.

1. in Aceton lösliche Fraktion

Ausb. 0.02 g farblose Nadeln.

Schmp. 143 °C.

MS (70 eV): m/z (%) = 277 (13) [$M^+ + 1$], 276 (68) [M^+ Reduktionsprodukt], 261 (46) [$M^+ - CH_3$], 258 (10), 243 (15), 232 (19), 219 (20), 218 (23), 217 (100), 203 (12), 175 (12), 166 (13), 150 (23), 149 (71), 148 (19), 147 (15), 135 (19), 123 (22), 122 (21), 121 (26), 109 (52), 108 (26), 107 (27), 105 (19), 95 (48), 94 (17), 93 (36), 91 (31), 83 (12), 81 (54), 79 (38), 77 (19), 67 (57), 55 (51).

2. in Aceton unlösliche Fraktion

Ausb. 0.18 g farblose Nadeln.

Schmp. > 275 °C.

MS (70 eV): m/z (%) = 566 (5), 565 (13), 564 (5), 563 (7), 529 (5), 527 (5), 357 (8), 356 (30), 338 (5), 331 (25), 330 (100), 328 (12), 312 (17), 290 (13) [Dihydrotestosteron], 272 (8), 147 (8), 133 (6), 121 (7), 119 (6), 109 (8), 108 (7), 107 (11), 105 (9), 95 (12), 93 (11), 91 (12), 82 (10), 81 (10), 79 (10), 56 (12).

13.5.2. Reduktion von 5a -Androstan-17b -ol-3-oxim (9)

Zu einer Suspension von 0.75 g (2.45 mmol) 17 β -Hydroxy-androst-4-en-3-on-oxim in 20 ml Diethylether werden 0.19 g (4.9 mmol) gepulvertes Lithiumaluminiumhydrid gegeben, und das ganze Gemisch 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von 2 N Natronlauge wird von dem sehr voluminösen ausgefallenen Aluminiumhydroxid- Niederschlag abgesaugt und der Filtrückstand mehrmals mit warmem Diethylether gewaschen. Nach dem Abziehen des Ethers wird mit der Zugabe von 2 N Salzsäure die Lösung leicht sauer eingestellt, und anschließend fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das so erhaltene farblose Pulver mehrere Male aus wässrigem Ethanol umkristallisiert. Obwohl diese Fraktion einen Schmelzpunkt von 196 °C aufweist, handelt es sich bei ihr anhand der spektroskopischen Daten um das Ausgangsprodukt.

Ausb. 0.07 g (10 %) farblose Kristalle.

Smp. 196 °C (Lit.⁵¹ α -Isomer: 173 - 175 °C, β -Isomer: 170 – 171 °C).

MS (70 eV): m/z (%) = 305 (76) [M^+ Oxim], 291 (33), 289 (45) [M^+ -O], 288 (26), 248 (24), 246 (80), 232 (22), 230 (39), 178 (23), 123 (25), 122 (20), 121 (21), 112 (91), 93 (37), 92 (37), 79 (41), 69 (99), 67 (39), 55 (36).

13.6. 17b-Hydroxy-5a-androstan-3-carbonitril (11)

Zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten Lösung von 2.00 g (6.89 mmol) Dihydrotestosteron und 1.75 g (8.96 mmol) Toluol-4-sulfonylmethylisocyanid (Tosmic) in 50 ml Dimethoxyethan (DME) gibt man unter Rühren innerhalb einer Stunde portionsweise 1.86 g (16.6 mmol) Kalium-*tert*-butylat zu, so dass die Temperatur nicht über 0 °C steigt. Man rührt noch eine Stunde bei 0 °C, anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur. Die mittlerweile braun gefärbte Flüssigkeit wird auf ein Fünftel ihres Volumens eingengt, mit 20 ml Wasser versetzt, durch Celit filtriert und das Filtrat dreimal mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Abziehen des Lösungsmittels wird zweimal aus wässrigem Ethanol umkristallisiert.

Ausb. 0.22 mg (11 %) des analysenreinen Produkts als farblose Nadeln.

Schmp. 224 °C (Lit.¹⁵⁹ 229 – 230 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3474 cm^{-1} s, 2934 s, 2853 s, 2243 w (CN), 1629 w, 1465 m, 1447 m, 1387 w, 1343 w, 1314 w, 1292 w, 1269 w, 1249 w, 1137 w, 1116 w, 1086 w, 1070 m, 1046 m, 1031 m, 1014 w, 585 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +12$ (c 1.65, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.73 (s, 3H, CH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3), 0.81 – 2.17 (m, 24 H CH_2 , CH), 3.63 (d, 1H, CH - OH).

MS (70 eV): m/z (%) = 302 (7) [$M^+ + 1$], 301 (33) [M^+], 283 (12), 268 (19), 257 (23), 244 (29), 243 (23), 242 (100), 228 (12), 174 (18), 149 (14), 147 (11), 134 (8), 123 (18), 121 (11), 109 (12), 107 (15), 105 (10), 95 (17), 93 (18), 91 (15), 81 (18), 79 (17), 68 (12), 67 (17), 55 (13).

C₂₀H₃₁NO (301.5): Ber. C 79.66, H 10.38, N 4.65;
Gef. C 79.56, H 10.48, N 4.72.

13.7. Versuch zur Synthese von 3-Aminomethyl-5a-androstan-17b-ol (12)

Zu einer Suspension von 0.34 g (9.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Diethylether werden unter gelegentlichem Kühlen mit Eis 1.69 g (5.61 mmol) 3-Cyano-5 α -androstan-17 β -ol in 10 ml Ether getropft und anschließend zwei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 2 N Natronlauge und weiterem einstündigem Rühren lassen wird vom Niederschlag abfiltriert und mit etwas warmem Diethylether gewaschen. Nach dem Abziehen des Ethers wird mit Chloroform ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Ausb. 1.59 g farblose Kristalle.

MS (70 eV): m/z (%) = 330 (28) [M^+ Carbonsäure], 305 (6) [M^+], 302 (8), 301 (20) [M^+ Nitril], 268 (17), 257 (20), 244 (30), 243 (22), 242 (100), 228 (13), 174 (24), 149 (20), 147 (19), 133 (16), 123 (27), 121 (22), 109 (23), 107 (31), 105 (22), 95 (32), 93 (36), 91 (32), 81 (35), 79 (34), 72 (44), 71 (72), 70 (29), 67 (32), 58 (34), 55 (30).

13.8. 17b-Acetoxy-5a-androstan-3-on (13)

Zu 0.60 g (2.07 mmol) Dihydrotestosteron in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren 0.22 ml (2.3 mmol) Essigsäureanhydrid, 0.03 g (0.2 mmol) p-Dimethylaminopyridin (DMAP) gegeben. Bei 0°C setzt man 0.47 g (2.3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu und rührt 5 min bei dieser Temperatur, anschließend noch drei Stunden bei Raumtemperatur. Vom ausgefallenen Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat mit 2 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird mehrmals aus wenig Methanol, dann aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

Ausb. 0.12 g (18 %) des Reinprodukts als farblose Nadeln.

Schmp. 159 °C (Lit.¹⁷¹ 154 - 156 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3444 cm⁻¹ s, 2964 s, 2939 s, 2852 m, 1738 s, 1712 s, 1637 w, 1445 m, 1390 m, 1373 m, 1360 m, 1254 s, 1236 s, 1218 m, 1043 m, 1032 s.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +23$ (c 1.65, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81 (s, 3 H, CH₃), 1.02 (s, 3 H, CH₃), 2.04 (s, 3 H, H₃C – C=O), 0.70 – 2.42 (m, 22 H, CH₂, CH), 4.59 (dd, 1 H, ³J = 7,7 Hz, CH-OAc).

MS (70 eV): m/z (%) = 333 (5) [M⁺+1], 332 (22) [M⁺], 273 (20), 272 (100) [M⁺-Acetyl], 258 (11), 257 (55), 244 (11), 231 (26), 215 (9), 201 (9), 163 (12), 162 (7), 161 (14), 149 (37), 148 (15), 147 (12), 124 (16), 123 (10), 122 (7), 121 (10), 107 (13), 95 (14), 94 (20), 93 (12), 91 (9), 81 (12), 79 (10).

C₂₁H₃₂O₃ (332.5): Ber. C 75.85, H 9.72;
Gef. C 76.08, H 9.61.

13.9. 5a-Androstan-3,17-dion (14)

0.46 g (1.53 mmol) Natriumdichromat-Dihydrat werden unter Erwärmen in 15 ml Eisessig gelöst, auf 15 °C gekühlt und mit der ebenfalls auf 15 °C gebrachten Lösung von 1.00 g (3.44 mmol) Dihydrotestosteron in 10 ml Chloroform versetzt. Die Mischung färbt sich rasch braun und erwärmt sich, wobei gelegentlich etwas mit Eis gekühlt wird. Dann wird noch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt, mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird zweimal aus wässrigem Aceton umkristallisiert.

Ausb. 0.50 g (50 %) Reinsubstanz als farblose Nadeln.

Schmp. 130 °C (Lit.¹⁶⁰ 132 - 133 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ s, 2937 s, 2859 m, 1735 s, 1717 s, 1636 m, 1452 m, 1273 w, 1248 w, 1229 w, 1201 w, 1171 w, 1119 w, 1056 w, 1011 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +113$ (c 1.40, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3 H, CH₃), 1.04 (s, 3 H, CH₃), 0.73-2.50 (m, 22 H, CH₂, CH).

MS (70 eV): m/z (%) = 289 (20) [M⁺+1], 288 (100) [M⁺], 273 (11), 270 (12), 255 (18), 245 (7), 244 (29), 232 (8), 231 (13), 229 (20), 218 (7), 217 (40), 147 (7), 124 (15), 123 (7), 121 (8), 110 (7), 109 (11), 107 (8), 105 (8), 97 (10), 93 (9), 81 (9), 67 (9).

C₁₉H₂₈O₂ (288.5): Ber. C 79.10, H 9.80;
Gef. C 79.38, H 9.72.

13.10. 17a -Chlor-5a -androstan-3-on (15)

Zu 1.00 g (3.44 mmol) Dihydrotestosteron in 20 ml Tetrachlormethan gibt man 1.36 g (5.16 mmol) Triphenylphosphin und erhitzt drei Stunden unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird die Lösung weitere drei Stunden lang in den Kühlschrank gestellt und vom ausgefallenen Triphenylphosphanoxid (Schmp. ca. 155 °C) abfiltriert. Die nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene farblose kristalline Masse wird mehrmals aus wässrigem Aceton umkristallisiert und über Nacht bei 110 °C im Trockenschrank getrocknet. Bei längerem Erwärmen und höherer Temperatur kommt es zu einer leichten Braunfärbung des Reaktionsproduktes.

Ausb. 0.67 g (63 %) Reinprodukt als fast farblose Kristalle.

Schmp. 182 °C (Lit.²¹ 180 - 183 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ s, 2945 s, 2916 s, 2856 m, 1712 s, 1636 m, 1452 m, 1444 m, 1381 w, 1274 w, 1254 w, 1229 w, 1179 w, 1168 w, 1151 w, 1125 w, 995 w, 946 w, 899 w, 830 w, 668 w, 627 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = -13$ (c 1.55, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81 (s, 3 H, CH₃), 1.02 (s, 3 H, CH₃), 1.15 – 2.50 (m, 22 H, CH₂, CH), 4.08 (dd, 1 H, ³J = 6,6 Hz, CH-Cl).

MS (70 eV): m/z (%) = 309 (3) [M⁺+1], 308 (17) [M⁺], 291 (8), 290 (39), 288 (15), 273 (23), 272 (100) [M⁺-HCl], 270 (13), 258 (11), 257 (49), 246 (10), 236 (12), 232 (13), 231 (50), 217 (12), 215 (10).

C₁₉H₂₉ClO (308.9): Ber. C 73.87, H 9.48, Cl 11.48;
Gef. C 73.99, H 9.25, Cl 11.15.

13.11. 3-Oxo-5a-androstan-17b-thioameisensäure - O-phenylester (16)

Zu einer gerührten Lösung von 1.00 g (3.44 mmol) Dihydrotestosteron in 20 ml Methylenchlorid werden 1 ml trockenes Pyridin und 0.65 g (3.79 mmol) Chlorthioameisensäure-O-phenylester gegeben, und der Ansatz zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird dreimal aus wenig kaltem Aceton (Gefrierfach) umkristallisiert.

Ausb. 0.68 g (46 %) analysenreine Substanz als farblose Nadeln.

Schmp. 163 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 cm⁻¹ m, 2972 s, 2945 s, 2853 s, 1712 s (C=O), 1592 m, 1491 s, 1449 m, 1364 m, 1337 m, 1304 s, 1276 s, 1196 s (C=S), 1126 m, 1075 m, 1043 m, 1016 s, 887 w, 865 m, 822 w, 776 m (monosubstituierter Aromat), 691 m (monosubstituierter Aromat).

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +17$ (c 1.40, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3 H, CH₃), 1.03 (s, 3 H, CH₃), 0.70 – 2.60 (m, 22 H, CH₂, CH), 5.10 (dd, 1 H, ³J = 7,5 Hz, H-C-OR), 7.10 (d, 2 H, o-Aromaten-H), 7.26 (dd, 1 H, p-Aromaten-H), 7.41 (dd, 2 H, m-Aromaten-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 11.9, 12.9, 21.3, 23.9, 27.2, 29.1, 31.6, 35.5, 37.3, 38.5, 38.9, 45.0, 47.0, 50.6, 54.1, 92.8, 122.3, 126.8, 129.8, 153.7.

MS (70 eV): m/z (%) = 427 (5) [M⁺+1], 382 (9), 274 (18), 273 (100), 272 (49), 257 (18), 256 (13), 255 (69), 203 (12), 163 (42), 149 (18), 123 (23), 109 (11), 107 (16), 95 (21), 94 (17), 93 (14), 81 (17), 79 (11), 67 (9).

C₂₆H₃₄O₃S (426.7): Ber. C 73.19, H 8.05, S 7.51;

Gef. C 73.17, H 8.04, S 7.52.

13.12. 5 α -Androstan-3-on (17)

0.41 g (1.29 mmol) Tributylzinnhydrid werden unter Rühren zu einer Lösung von 0.55 g (1.29 mmol) 5 α -Androstan-17 β -O-phenyl-thionocarbonat-3-on und 0.01 g Azoisobutyronitril (AIBN) in 10 ml trockenem, entgastem Toluol gegeben und unter Stickstoff drei Stunden lang refluxiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der so erhaltene gelbe ölige Rückstand dreimal aus wässrigem Ethanol in der Kälte (Gefrierfach) umkristallisiert, abgesaugt und über Nacht bei 90 °C im Trockenschrank getrocknet.

Ausb. 0.05 g farblose Kristalle.

Schmp. 87 °C (Lit.¹⁶¹ 97 - 98 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3446 cm⁻¹ s, 2931 s, 2870 s, 2847 s, 1715 s, 1704 s, 1632 w, 1471 w, 1445 m, 1418 w, 1385 w, 1332 w, 1314 w, 1275 w, 1253 w, 1229 w, 1212 w, 1187 w, 1170 w, 1151 w, 1136 w, 1078 w, 1063 w, 1048 w, 1028 w, 954 w, 877 w.

MS (70 eV): m/z (%) = 275 (11) [M⁺+1], 274 (53) [M⁺], 259 (21), 232 (11), 231 (30), 217 (13), 204 (19), 203 (77), 202 (100), 189 (10), 187 (18), 163 (14), 149 (16), 147 (11), 135 (18), 133 (10), 124 (14), 123 (18), 122 (10), 121 (23), 119 (11), 109 (23), 108 (13), 107 (33), 106 (10), 105 (15), 95 (55), 94 (12), 93 (30), 91 (19), 82 (10), 81 (46), 79 (29), 69 (14), 68 (16), 67 (38), 55 (40).

13.13. Versuch zur Synthese von 17b-Isopropoxy-5a-androstan-3-on (18)

Zu einer gerührten und mit Natriumchlorid/Eis gekühlten Lösung von 1.00 g (3.44 mmol) Testosteron und 1.17 g (6.89 mmol) Iodethan in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid gibt man unter Stickstoff schnell 0.17 g (6.9 mmol) Natriumhydrid und lässt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Man rührt noch 30 min bei dieser Temperatur, gibt dann Wasser zu und schüttelt dreimal mit Methylenchlorid aus. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird aus wässrigem Aceton umkristallisiert.

Ausb. 0.98 g Dihydrotestosteron als farblose Kristalle.

13.14. Versuch zur Synthese von 5a-Androst-16-en-3-on (19)

1.50 g (5.16 mmol) Dihydrotestosteron werden zusammen mit 0.75 ml 85prozentiger Phosphorsäure in 30 ml Toluol 48 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Das Lösungsmittel wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann abgezogen. Die zurückbleibende kristalline Masse wird aus wässrigem Aceton umkristallisiert. Laut ^1H -NMR-Spektrum wird dabei anscheinend das gewünschte Produkt, jedoch nur in äußerst geringer Menge, gebildet, während das Hauptprodukt aus Dihydrotestosteron besteht.

Ausb. 1.46 g beiges Pulver.

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0.73 (s, 3 H, CH_3), 1.02 (s, 3 H, CH_3), 0.65 – 2.50 (m, 20 H, CH_2 , CH), 3.64 (t, 1 H, H-C-OH), 3.93 (s, 1 H, $\text{CH}_3\text{-C-CH=CH}$).

13.15. Versuch zur Synthese von Bis-(-5a-androstan-3-on-17b-oxy-)-methan (20)

1.00 g (3.44 mmol) Dihydrotestosteron und 5 ml Tricaprylmethylammoniumchlorid werden in 35 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0.17 g (6.9 mmol) Natriumhydridpulver versetzt. Nach 24stündigem zum Sieden erhitzen wird das Lösungsmittel abgesaugt und Wasser zugegeben. Dabei konnten jedoch nur wieder die Ausgangsprodukte isoliert werden.

MS (70 eV): m/z (%) = 310 (14), 283 (18), 282 (70), 255 (17), 254 (75), 185 (9), 184 (67), 157 (11), 156 (100), 93 (6), 91 (19), 84 (5), 70 (6), 69 (8), 58 (17), 57 (12), 56 (6), 55 (14), 44 (11), 43 (22).

13.16. 3b-Hydroxy-5a-androstan-17b-ol (21)

0.94 g (3.24 mmol) *trans*-Androsteron werden in 25 ml Methanol gelöst und mit 0.06 g (1.6 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben, und so direkt aus der Reaktionslösung umkristallisiert.

Ausb. 0.94 g (99 %) analysenreines Produkt als farblose Kristalle.

Schmp. 168 °C – 169 °C (Lit.¹⁷⁸ 165 – 167 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹ s, 2930 s, 2852 s, 1435 w, 1469 m, 1445 m, 1384 w, 1339 w, 1324 w, 1134 m, 1072 m, 1053 m, 1027 m, 953 w, 936 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +11$ (c 1.60, EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.73 (s, 3 H, CH₃), 0.82 (s, 3 H, CH₃), 0.58 – 1.86 (m, 24 H, CH₂, CH), 2.05 (m, 1 H, H-C-OH), 3.61 (m_c, 1 H, H-C-OH).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 11.5, 12.7, 21.2, 23.8, 29.0, 31.0, 31.9, 32.0, 36.0, 37.2, 37.4, 38.6, 43.4, 45.3, 51.4, 54.9, 71.7, 82.4.$

MS (70 eV): m/z (%) = 293 (14) [$\text{M}^+ + 1$], 292 (69) [M^+], 274 (70), 256 (77), 241 (54), 233 (51), 220 (38), 217 (50), 215 (75), 161 (42), 149 (59), 148 (58), 133 (44), 121 (41), 119 (40), 108 (52), 107 (87), 105 (65), 95 (63), 94 (60), 93 (84), 91 (100), 81 (64), 79 (85), 67 (55), 41 (51).

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}$ (292.5): Ber. C 78.01, H 11.05;
Gef. C 77.67, H 10.78.

14. Darstellung von Derivaten des Testosterons

14.1. 3,3-(Ethylendioxy)-androst-4-en-17b-ol (22)

0.95 g (3.29 mmol) Testosteron in 50 ml Toluol werden mit 3 ml Ethylenglykol und 0.10 g Adipinsäure (Katalysator) versetzt und 24 Stunden lang am Wasserabscheider unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels werden zunächst 5 ml Methylenchlorid, dann 3 ml Diethylether zugegeben und abgesaugt, nachdem das Gemisch eine Stunde lang stehen gelassen wurde, mit Ether gewaschen und mehrmals aus Aceton umkristallisiert.

Ausb. 0.25 g (23 %) Rohprodukt als farblose Nadeln.

Schmp. 228 °C (Lit.¹⁵⁶ 227 - 232 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3474 cm⁻¹ s, 2970 s, 2954 s, 2904 s, 2876 s, 2849 s, 1659 m, 1442 m, 1370 m, 1329 m, 1276 m, 1256 m, 1165 m, 1134 s, 1091 s, 1072 m, 1057 m, 1019 s, 987 m, 952 m, 933 m, 888 m, 861 m, 584 w, 562 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = + 88$ (c 0.80, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.76 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.04 (s, 3 H, CH₃), 0.79 – 2.25 (m, 20 H, CH₂, CH), 3.65 (t, 1 H, CH-OH), 3.95 (m_c, 4 H, O-CH₂-CH₂-O), 5.23 (s, 1 H, HC = CR₂).

MS (70 eV): m/z (%) = 333 (21) [M⁺+1], 332 (100) [M⁺], 317 (22), 305 (16), 304 (82), 302 (9), 289 (38), 218 (8), 136 (6), 107 (8), 105 (8), 99 (13), 91 (10).

C₂₁H₃₂O₃ (332.5): Ber. C 75.85, H 9.72;
Gef. C 75.77, H 9.58.

14.2. 17b -Hydroxy-androst-4-en-3-ethylendithioketal (23)

Zu 1.00 g (3.47 mmol) Testosteron und 0.82 g (8.7 mmol) 1,2-Ethanthiol in 20.0 ml Methanol werden unter Argon 0.54 g (3.8 mmol) Bortrifluoridetherat zugetropft, und eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei zeitweise ein Niederschlag auftritt. Der nach dem Abziehen des Methanols erhaltene farblose Niederschlag wird anschließend mehrmals aus wässrigem Ethanol umkristallisiert.

Ausb. 0.51 g (40 %) elementaranalysenreine Substanz als farblose Nadeln.

Schmp. 164 °C (Lit.⁵ 163 - 165 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3437 cm⁻¹ s, 2924 s, 2874 s, 2845 s, 1643 m, 1433 m, 1380 w, 1336 w, 1273 m, 1135 w, 1113 w, 1077 m, 1052 m, 1014 w, 1000 w, 979 m, 955 m, 864 m, 848 m, 833 m.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +124$ (c 1.40, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.76 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.03 (s, 3 H, CH₃), 0.80 – 2.21 (m, 20 H, CH₂, CH), 3.18 – 3.30 (m, 4 H, S–CH₂–CH₂–S), 3.62 (t, 1 H, CH–OH), 5.50 (s, 1 H, HC = CR₂).

MS (70 eV): m/z (%) = 366 (11) [M⁺+2], 365 (24) [M⁺+1], 364 (100) [M⁺], 338 (6), 337 (11), 336 (54), 305 (17), 304 (68), 303 (16), 285 (7), 271 (8), 253 (6), 156 (6), 144 (22), 139 (5), 138 (6), 137 (10), 125 (9), 105 (11), 93 (5).

C₂₁H₃₂OS₂ (364.7): Ber. C 69.17, H 8.86, S 17.58;
Gef. C 69.29, H 8.67, S 17.55.

14.3. 17b-Hydroxy-androst-4-en (24)

Zu 0.51 g (1.40 mmol) 17 β -Hydroxy-androst-4-en-3-ethylendithioketal in 30 ml Ethanol gibt man etwa 10 g Raney-Nickel und kocht zwei Stunden unter Rückfluss. Der Rückstand wird abfiltriert und zweimal mit etwas Ethanol aufgekocht, die vereinigten Filtrate mit dem Rotationsverdampfer abgezogen, und der dabei entstandene Niederschlag mehrmals aus Petrolether umkristallisiert. Zur analysenreinen Darstellung wurde das Produkt anschließend noch im Feinvakuum sublimiert.

Ausb. 0.18 g (47 %) als kleine farblose Nadeln.

Schmp. 146 °C (Lit.^{5,162} 146 - 149 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 cm⁻¹ s, 2924 s, 2848 s, 1734 w, 1636 w, 1469 w, 1448 m, 1376 w, 1354 w, 1341 w, 1136 w, 1116 w, 1087 w, 1071 w, 1055 m, 1030 w, 957 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +74$ (c 1.60, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.76 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.04 (s, 3 H, CH₃), 0.70 – 2.27 (m, 22 H, CH₂, CH), 3.62 (dd, 1 H, HC = CR₂), 5.29 (t, 1 H, CH - OH).

MS (70 eV): m/z (%) = 275 (20) [M⁺+1], 274 (100) [M⁺], 272 (13), 259 (35) [M⁺-CH₃], 256 (12), 241 (29), 230 (27), 217 (15), 215 (28), 187 (11), 164 (13), 161 (12), 159 (12), 151 (10), 149 (14), 148 (13), 147 (33), 145 (17), 135 (19), 133 (21), 122 (16), 121 (27), 119 (19), 109 (40), 108 (87), 107 (29), 105 (33), 95 (23), 93 (48), 91 (41), 81 (28), 79 (35), 77 (16), 67 (27) 55 (23), 41 (19).

C₁₉H₃₀O (274.5): Ber. C 83.13, H 11.04;
Gef. C 82.77, H 10.87.

14.4. 17b -Hydroxy-androst-4-en-3-on-oxim (25)

2.00 g (6.93 mmol) Testosteron und 0.72 g (10.4 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid werden in 30 ml Ethanol und 10 ml Wasser unter Rühren und Erwärmen gelöst und mit 1.73 g (12.5 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wird 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und der Reaktionsansatz nach dem Abkühlen in 100 ml Wasser gegeben. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und zweimal aus wässrigem Ethanol umkristallisiert.

Ausb. 1.82 g (86%) Reinprodukt als farblose Nadeln.

Schmp. 221 °C (Lit.¹⁵⁴ 221 - 222 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ s, 2936 s, 2874 m, 2849 m, 1636 m, 1436 w, 1374 w, 1345 w, 1290 w, 1208 w, 1132 w, 1052 m, 1020 w, 970 w, 938 w, 912 w, 870 w, 856 w, 838 w, 586 m.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +158$ (c 1.65, EtOH).

¹H-NMR

(d₆-EtOH): δ = 0.80 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.03 (s, 3 H, CH₃), 0.81 – 2.40 (m, 19 H, CH₂, CH), 3.64 (m, 1 H, CH-OH), 5.80 (s, 1 H, =CH-).

MS (70 eV): m/z (%) = 304 (20) [M⁺+1], 303 (100) [M⁺], 288 (30), 287 (81), 286 (65), 285 (15), 272 (15), 270 (12), 268 (16), 147 (13), 139 (56), 138 (12), 137 (35), 136 (12), 135 (12), 134 (10), 133 (12), 124 (36), 123 (84), 122 (20), 121 (17), 120 (16), 112 (32), 111 (24), 108 (23), 105 (19), 93 (21), 91 (25), 79 (19).

C₁₉H₂₉NO₂ (303.5): Ber. C 75.19, H 9.65, N 4.62;
Gef. C 75.10, H 9.46, N 4.58.

14.5. Versuch zur Synthese von 3-Amino-5a-androst-4-en-17b-ol (26)

0.30 g (0.99 mmol) 17 β -Hydroxy-androst-4-en-3-on-oxim werden zu einer Suspension von 0.04 g (1.1 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml 1,4-Dioxan zugegeben und 10 Tage lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 50 ml 2 N Natronlauge wird noch eine Stunde lang gerührt und dann vom Niederschlag, der mit etwas warmem 1,4-Dioxan gewaschen wird, abgesaugt. Es wird mit etwas Ethanol nachgewaschen und dann aus wässrigem Ethanol umkristallisiert. Dabei kann jedoch nur das Edukt isoliert werden.

Ausb. 0.21 g (70 %) 17 β -Hydroxy-androst-4-en-3-on-oxim (25) als farblose Kristalle.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ s, 2936 s, 2874 m, 2849 m, 1636 m, 1436 w, 1374 w, 1345 w, 1290 w, 1208 w, 1132 w, 1052 m, 1020 w, 970 w, 938 w, 912 w, 870 w, 856 w, 838 w, 586 m.

¹H-NMR

(d₆-EtOH): δ = 0.80 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.03 (s, 3 H, CH₃), 0.81 – 2.40 (m, 19 H, CH₂, CH), 3.64 (m, 1 H, CH-OH), 5.80 (s, 1 H, =CH-).

14.6. Synthese von 17b-Acetoxy-5a-androst-4-en-3-on (27)**14.6.1. Veresterung mit DMAP und DCC**

Zu 1.00 g (3.47 mmol) Testosteron in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren 0.36 ml (3.8 mmol) Essigsäureanhydrid, 0.04 g (0.35 mmol) p-Dimethylaminopyridin (DMAP) gegeben. Bei 0°C setzt man 0.79 g (3.8 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu und rührt 5 min bei dieser Temperatur, anschließend noch drei Stunden bei Raumtemperatur. Vom ausgefallenen Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat mit 2 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird mehrmals

aus wässrigem Aceton umkristallisiert. Es konnte jedoch nur wieder das Edukt Testosteron isoliert werden.

Ausb. 0.80 g Testosteron als farblose Kristalle.

Schmp. 155 °C (Lit.¹⁵² 154 – 154.5 °C).

¹H-NMR (CHCl₃): δ = 0.80 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.20 (s, 3 H, CH₃), 0.80 – 2.50 (m, 19 H, CH₂, CH), 3.65 (dd, 1 H, CH-OH), 5.73 (s, 1 H, =CH-).

MS (70 eV): m/z (%) = 289 (14) [M⁺+1], 288 (65) [M⁺], 270 (20), 246 (59), 203 (27), 147 (42), 124 (100), 123 (25), 109 (21), 107 (25), 105 (27), 93 (27), 91 (37), 79 (30), 77 (20).

14.6.2. Veresterung von Testosteron mit Acetylchlorid nach der Variante von Einhorn

0.50 g (1.73 mmol) Testosteron in 3 ml Pyridin werden mit 1.50 ml (26.5 mmol) Acetylchlorid versetzt und 10 min unter Feuchtigkeitsausschluss auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und mit konzentrierter Salzsäure vorsichtig angesäuert. Anschließend wird mehrmals aus wässrigem Aceton umkristallisiert, wobei das Produkt jedoch aufgrund seiner dem Testosteron sehr ähnlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften nur schwer von diesem abgetrennt werden kann.

Ausb. 0.15 g (26 %) als farblose Nadeln.

Schmp. 139 °C - 140 °C (Lit.¹⁷⁴ 138 – 141 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447 cm⁻¹ m, 2939 s, 2850 m, 1737 s, 1669 s, 1616 m, 1449 m, 1374 m, 1333 w, 1251 s, 1188 w, 1043 m, 1022 m, 942 w, 863 m, 687 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +91$ (c 1.30, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.84$ (s, 3 H, CH_3), 1.19 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C} - \text{C}=\text{O}$), $0.90 - 2.49$ (m, 19 H, CH_2 , CH), 4.60 (t, 1 H, $^3J = 8,8$ Hz, CH-OAc), 5.73 (s, 1 H, $\text{HC}=\text{CR}_2$).

MS (70 eV): m/z (%) = 331 (9) [$\text{M}^+ + 1$], 330 (44) [M^+], 289 (10), 288 (54), 246 (14), 245 (17), 228 (46), 213 (15), 185 (18), 148 (20), 147 (95), 146 (27), 145 (14), 134 (17), 133 (24), 131 (17), 124 (100), 123 (22), 122 (11), 121 (15), 119 (17), 109 (17), 107 (21), 105 (24), 96 (16), 93 (21), 91 (23), 43 (60).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (330.5): Ber. C 76.32, H 9.17;
Gef. C 76.11, H 8.93.

14.7. 17b-Ethoxy-5a-androst-4-en-3-on (28)

Zu einer gerührten und mit Kochsalz / Eis gekühlten Lösung von 1.00 g (3.47 mmol) Testosteron und 0.81 g (5.2 mmol) Iodethan in 25 ml wasserfreiem THF gibt man unter Stickstoff schnell 0.13 g (5.2 mmol) Natriumhydrid und lässt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Man rührt noch eine Stunde bei dieser Temperatur, gibt dann Wasser zu und zieht das Lösungsmittel ab. Man schüttelt dreimal mit Chloroform aus und trocknet über Magnesiumsulfat. Der so erhaltene Niederschlag wird aus wässrigem Aceton mehrfach umkristallisiert und bei 90°C im Trockenschrank getrocknet. Bei längerem Trocknen bei 90°C und bei höheren Temperaturen ist infolge einer Braunfärbung eine langsam fortschreitende Zersetzung erkennbar.

Ausb. 0.40 g (37 %) Reinprodukt als fast farblose Nadeln.

Schmp. 153°C .

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +107$ (c 1.25, CHCl_3).

MS (70 eV): m/z (%) = 316 (3) [M^+], 289 (21), 288 (100) [$M^+ - C_2H_4$], 270 (9), 247 (11), 246 (59) [$M^+ - C_2H_2O$], 228 (18), 203 (25), 165 (10), 148 (11), 147 (30), 146 (10), 133 (11), 131 (10), 124 (80), 123 (15), 121 (12), 119 (10), 109 (14), 107 (13), 105 (15), 93 (13), 91 (16), 79 (13).

C₂₁H₃₂O₂ (316.5): Ber. C 79.68, H 10.21;
Gef. C 79.29, H 09.89.

14.8. Versuch zur Synthese von 17b-*tert*-Butoxy-5a-androst-4-en-3-on (29)

1.00 g (3.47 mmol) Testosteron werden auf dem Eisbad mit 2.27 g (10.4 mmol) 2,2,2-Trichloracetimidsäure-*tert*-butylester und einem Tropfen des Katalysators Bortrifluorid-ethyletherat versetzt und 24 Stunden lang gerührt. Dann wird Petrolether zugegeben, der so erhaltene Niederschlag abfiltriert und in etwas 2 N Natronlauge aufgekocht.

Nach dem erneuten Abfiltrieren und Waschen mit Wasser wird bei 100 °C im Trockenschrank getrocknet. Es kann jedoch nur wieder das Ausgangsprodukt isoliert werden, was auf keinerlei Umsetzung hinweist.

Ausb. 0.80 g Testosteron als farblose Kristalle.

Schmp. 155 °C (Lit.¹⁵² 154 – 154.5 °C).

¹H-NMR (CHCl₃): δ = 0.80 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.20 (s, 3 H, CH₃), 0.80 – 2.50 (m, 19 H, CH₂, CH), 3.65 (dd, 1 H, CH-OH), 5.73 (s, 1 H, =CH-).

MS (70 eV): m/z (%) = 289 (14) [$M^+ + 1$], 288 (65) [M^+], 270 (20), 246 (59), 203 (27), 147 (42), 124 (100), 123 (25), 109 (21), 107 (25), 105 (27), 93 (27), 91 (37), 79 (30), 77 (20).

14.9. 17a -Chlor-5a -androst-4-en-3-on (30)

Zu 1.00 g (3.47 mmol) Testosteron in 20 ml Tetrachlormethan gibt man 1.36 g (5.20 mmol) Triphenylphosphin und erhitzt drei Stunden lang unter Rückfluss. Der wenig lösliche Rückstand wird nach dem Abziehen des Lösungsmittels einmal aus wässrigem Aceton umkristallisiert und bei 100 °C im Trockenschrank getrocknet.

Ausb. 0.76 g (71 %) analysenreines Produkt als fast farblose Kristalle.

Schmp. 150 - 151 °C (Lit.²¹ 150 - 153 °C).

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +41$ (c 1.45, CHCl₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436 \text{ cm}^{-1}$ m, 2973 m, 2944 s, 2881 m, 2869 m, 1676 s, 1613 m, 1456 m, 1433 m, 1380 m, 1356 w, 1330 w, 1270 m, 1255 w, 1190 w, 1180 w, 893 w, 830 w, 668 w, 654 w.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.85$ (s, 3 H, 1 CH₃), 1.19 (s, 3 H, CH₃), 0.95 – 2.52 (m, 19 H, CH₂, CH), 4.07 (dd, 1 H, ³J = 6,6 Hz, CH-Cl), 5.74 (s, 1 H, HC = CR₂).

MS (70 eV): m/z (%) = 308 (19) [M⁺+2], 307 (13) [M⁺+1], 306 (57) [M⁺], 270 (26) [M⁺-HCl], 266 (24), 265 (14), 264 (72), 223 (18), 222 (12), 221 (48), 148 (12), 147 (47), 146 (11), 133 (15), 131 (11), 124 (100), 123 (16), 122 (10), 119 (12), 109 (21), 107 (16), 105 (19), 95 (14), 94 (10), 93 (20), 91 (24), 79 (19), 77 (13).

C₁₉H₂₇ClO (306.9): Ber. C 74.35, H 8.89, Cl 11.55;
Gef. C 74.72, H 8.70, Cl 11.45.

14.10. Versuch zur Synthese von 5a-Androst-4,16-dien-3-on (94)

0.63 g (2.18 mmol) 17 α -Chlor-androst-4-en-3-on werden in 2.00 g (13.1 mmol) DBU gelöst und die Lösung eine Stunde lang bei 90 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser versetzt, abfiltriert, und der Rückstand mehrmals aus wässrigem Aceton umkristallisiert und bei 90 °C getrocknet. Die jeweils zweite Fraktion der Umkristallisation enthält dabei das gewünschte Produkt in angereicherter Form, wenngleich auch in sehr geringen Mengen.

Ausb. 0.09 g (16 %) als beiges Pulver.

Schmp. 141 °C (Lit.¹⁷³ 113 - 114 °C).

MS (70 eV): m/z (%) = 306 (6) [Edukt], 271 (20) [M⁺+1], 270 (100), [M⁺], 264 (12), 255 (13), 161 (12), 149 (25), 148 (20), 147 (55), 146 (26), 145 (15), 134 (18), 133 (23), 131 (20), 124 (30), 123 (14), 122 (26), 121 (19), 119 (14), 107 (18), 105 (25), 95 (41), 94 (18), 93 (38), 91 (43), 79 (30), 77 (23).

14.11. Versuch zur Synthese von 17-Amino-5a-androst-4-en-3-on (31)

Zu 0.36 g (1.2 mmol) 17 α -Chlor-androst-4-en-3-on in 100 ml Dimethylformamid werden unter starkem Rühren langsam portionsweise 0.26 g (1.4 mmol) Kaliumphthalimid zugegeben und das Gemisch drei Stunden lang auf 120 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und zieht das DMF ab. Die zurückbleibende, leicht rötlich gefärbte klare Flüssigkeit wird in 100 ml Ethanol aufgenommen, und es wird 1.0 ml (1.2 mmol) Hydrazinhydrat (80prozentige Lösung von N₂H₅OH) zugetropft. Die Lösung wird weitere zwei Stunden gerührt, wobei eine Farbänderung nach Gelb festzustellen ist. Im Anschluss wird der Ethanol abgezogen, 100 ml 2 N Salzsäure zu dem braunen Rückstand gegeben und weiter zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die saure Lösung wird mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Im Laufe mehrerer Tage kristallisiert eine leicht bräunlich gefärbte Substanz in äußerst geringer Menge aus, die jedoch nicht

näher identifiziert werden konnte. Hauptprodukt war das Edukt 17 α -Chlor-androst-4-en-3-on.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ m, 2973 m, 2944 s, 2881 m, 2869 m, 1676 s, 1613 m, 1456 m, 1433 m, 1380 m, 1356 w, 1330 w, 1270 m, 1255 w, 1190 w, 1180 w, 893 w, 830 w, 668 w, 654 w.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.19 (s, 3 H, CH₃), 0.95 – 2.52 (m, 19 H, CH₂, CH), 4.07 (d, 1 H, CH-Cl), 5.74 (s, 1 H, HC = CR₂).

14.12. 5a-Androst-4-en-3,17-dion (32)

0.28 g (0.93 mmol) Natriumdichromat-Dihydrat werden unter Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst, auf 15 °C gekühlt und mit der ebenfalls auf 15 °C gebrachten Lösung von 0.60 g (2.1 mmol) Testosteron in 10 ml Eisessig versetzt. Die Mischung färbt sich rasch braun und erwärmt sich. Zunächst wird eine halbe Stunde lang bei Raumtemperatur, dann eine Stunde lang bei 60 °C und schließlich noch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt, mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird zweimal aus wässrigem Aceton umkristallisiert, wobei ein farbloses gut zur Kristallisation zu bringendes Produkt erhalten wird.

Ausb. 0.44 g (74 %) als farblose Nadeln.

Schmp. 169 – 170 °C (Lit.¹⁷³ 168 - 171 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448 cm⁻¹ m, 2953 m, 2920 m, 2854 m, 1738 s, 1662 s, 1616 m, 1452 m, 1433 m, 1422 w, 1380 w, 1334 w, 1272 m, 1236 m, 1226 m, 1195 w, 1056 w, 1016 w, 952 w, 936 w, 870 w .

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = + 187$ (c 1.50, CHCl₃).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.92$ (s, 3 H, CH_3), 1.22 (s, 3 H, CH_3), $0.95 - 2.52$ (m, 19 H, CH_2, CH), 5.76 (1 H, $\text{H} - \text{C} = \text{R}_2$).

MS (70 eV): m/z (%) = 287 (20) [$\text{M}^+ + 1$], 286 (100) [M^+], 271 (7), 258 (6), 245 (9), 244 (51), 243 (6), 242 (9), 229 (7), 201 (15), 150 (11), 149 (10), 148 (24), 124 (36), 123 (11), 109 (14), 107 (17), 105 (14), 97 (13), 93 (11), 91 (21), 79 (17), 77 (11).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (286.5): Ber. C 79.66, H 9.17;
Gef. C 79.53, H 8.98.

14.13. 5a-Androst-4-en-3,17-bis-(ethylendithioketal) (33)

Zu 1.79 g (6.25 mmol) Androst-4-en-3,17-dion und 1.46 g (15.5 mmol) 1,2-Ethanthiol in 40 ml Methanol werden unter Argon 1.36 g (9.58 mmol) Bortrifluoridetherat getropft, und eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 10 min fällt ein dichter farbloser Niederschlag aus, der nach dem Abziehen des Methanols mit Wasser gewaschen, und mehrmals aus wässrigem Aceton umkristallisiert wird.

Ausb. 1.60 g (59 %) als farblose Nadeln.

Schmp. $175\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.²⁷ $174 - 176\text{ }^\circ\text{C}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435\text{ cm}^{-1}$ m, 2922 s, 2871 s, 2851 s, 1641 w, 1466 m, 1457 m, 1438 m, 1420 m, 1379 m, 1330 w, 1277 m, 1244 m, 1102 w, 1002 w, 990 w, 980 w, 868 w, 856 m, 845 m, 828 w, 778 w, 685 w, 648 w.

Drehwinkel: $[\alpha]_D^{25} = +88$ (c 1.50, CHCl_3).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.02 (s, 3 H, CH₃), 0.70 – 2.60 (m, 19 H, CH₂, CH), 3.17 (m_c, 5 H, S–CH₂–CH₂–S), 3.37 (m_c, 3 H, S–CH₂–CH₂–S), 5.49 (s, 1 H, H–C=CR₂).

MS (70 eV): m/z (%) = 440 (22) [M⁺+2], 439 (29) [M⁺+1], 438 (100) [M⁺], 412 (17), 411 (21), 410 (81), 382 (16), 379 (13), 378 (40), 377 (13), 350 (27), 345 (21), 320 (16), 317 (16), 316 (18), 285 (21), 144 (10), 137 (15), 132 (10), 131 (69), 118 (14), 105 (23), 93 (11), 91 (18), 79 (12), 61 (15).

C₂₃H₃₄S₄ (438.8): Ber. C 62.96, H 7.83, S 29.23;
Gef. C 62.97, H 7.87, S 28.78.

14.14. Versuch zur Synthese von 5a-Androst-4-en (34)

1.6 g (3.7 mmol) 5 α -Androstan-3,17-bis-(ethyldithioketal) werden in 50 ml Ethanol suspendiert. Dazu werden 4.00 g feuchtes Raney-Nickel gegeben, und der Ansatz wird zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird 24 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Raney-Nickel wird abfiltriert, mehrmals mit warmem Ethanol gewaschen und anschließend der Ethanol abgezogen. Die zurückbleibende zähflüssige gelbbraune Masse wird bei 70 °C getrocknet und anschließend im Feinvakuum sublimiert. Die ölige Abscheidung wird in Aceton aufgenommen und es wird bis zur leichten Trübung Wasser zugegeben. Nach dem Abtrennen des Ausgangsproduktes verblieb nur noch eine mit weiterem Ausgangsprodukt verunreinigte Menge von 30 mg.

Ausb. 0.03 g als farblose Nadeln.

Schmp. 152 °C (Lit.¹⁶¹ 49 - 54 °C).

14.15. 3-Thioxo-5a -androst-4-en-17b -acetat (35)

Zu 1.00 g (3.03 mmol) 17 β -Acetyl-3-testosteron in 12 ml wasserfreiem, mit Stickstoff entgastem THF gibt man 0.73 g (1.82 mmol) Lawesson-Reagenz und rührt eine Stunde lang bei Raumtemperatur. Anschließend wird unter Stickstoff mit bei 110 °C getrocknetem Kieselgel mit dem Laufmittel THF chromatographiert. Von der so erhaltenen violetten Bande wird sofort ein UV – Spektrum gemessen, doch ist hierbei schon ein Verschwinden der Farbe zu erkennen.

UV (CHCl₃): λ_{max} = 481.9 nm, 517.4.

MS (70 eV): m/z (%) = 693 (1) [Dimerisationsprodukt], 658 (15), 378 (19), 360 (13), 348 (9), 347 (25) [M⁺+1], 346 (100) [M⁺], 3 (22), 353 (25), 159 (11), 157 (15), 152 (11), 147 (24), 145 (12), 143 (11), 140 (14), 133 (29), 131 (11), 119 (11), 107 (13), 105 (19).

14.16. Versuch zur Synthese von 3,4-Epoxy-17b -hydroxy-5a -androst-4-en-3-on (36)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 2.00 g (6.93 mmol) Testosteron in 60 ml Methanol werden portionsweise 12 ml gekühltes Wasserstoffperoxid (30prozentig) und 4 ml kalte 2 N Natronlauge zugegeben. Die Lösung wird 48 Stunden lang bei 0 °C stehen gelassen und anschließend auf Wasser gegossen. Man schüttelt dreimal mit Methylenchlorid aus und kristallisiert das nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene farblose Öl aus Aceton / Hexan um, was teilweise erst nach mehrwöchigem stehen lassen im Gefrierfach zum Ausfallen einiger leicht bräunlich gefärbter Kristalle führte. Die ölige Fraktion macht jedoch den Hauptteil des gewünschten Produkts aus, und kann wie folgt charakterisiert werden.

Ausb. 0.74 g (35 %) farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.77 (s, 3 H, 1 CH₃), 1.16 (s, 3 H, CH₃), 0.70 – 3.80 (m, 21 H, CH₂, CH), 3.67 (m, 1 H, CH-OH).

MS (70 eV): m/z (%) = 304 (71) [M^+], 292 (43), 276 (49), 262 (44), 261 (41), 249 (66), 236 (92), 232 (87), 231 (45), 201 (42), 161 (45), 159 (42), 147 (69), 145 (47), 135 (40), 133 (56), 131 (41), 123 (46), 121 (56), 119 (59), 110 (43), 109 (54), 107 (69), 105 (82), 97 (40), 95 (66), 93 (82), 91 (91), 81 (77), 79 (86), 77 (53), 67 (72), 55 (71), 44 (60), 43 (73), 41 (100), 39 (42).

15. Darstellung von Teilstrukturen des Dihydrotestosterons bzw. Testosterons**15.1. *S*(+)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-4a-methyl-2(3*H*)-naphthalinon (37)**

Zu 4.60 g (41.0 mmol) 2-Methylcyclohexanon und 10.1 g (100 mmol) Triethylamin in 50 ml Dimethylformamid gibt man unter Argon 5.35 g (49.2 mmol) Trimethylsilylchlorid und kocht 90 Stunden unter Rückfluss. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abziehen des Ethers destilliert.

Ausb. 5.82 g (77 %) als fast farbloses Öl.

Sdp. 58 °C (0.1 mbar).

Unter Argonatmosphäre und mit Eis / Kochsalz gekühlt tropft man zu einer Lösung von 5.00 g (27.1 mmol) des oben erhaltenen Silylenolethers **93** in 50 ml Chloroform innerhalb einer halben Stunde 2.1 g (30 mmol) Methylvinylketon. Man lässt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt dann noch vier Stunden unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen gibt man auf 2 N Salzsäure, extrahiert die wässrige Phase mehrfach mit Chloroform und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Abziehen des Chloroforms wird über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert.

Ausb. 2.60 g (58 %) gelbliches Öl.

Sdp. 70 °C (0.1 mbar).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ m, 2931 s, 2861 s, 1678 s, 1618 s, 1448 m, 1432 m, 1420 m, 1380 w, 1356 m, 1327 m, 1261 m, 1226 m, 1187 m, 1134 w, 1016 w, 986 w, 974 w, 956 w, 941 w, 858 m, 805 w, 771 w, 662 w, 543 w, 483 w.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.24 (s, 3 H, 1 CH_3), 1.25 – 2.38 (m, 12 H, 6 CH_2), 5.72 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$).

MS (70 eV): m/z (%) = 165 (15) [M^++1], 164 (100) [M^+], 149 (12), 137 (5), 136 (62), 135 (10), 123 (9), 122 (81), 121 (47), 108 (16), 107 (41), 94 (9), 93 (18), 91 (13), 80 (7), 79 (21), 77 (10), 67 (5), 53 (5).

15.2. Versuch zur Synthese von 7-Methyl-octahydro-inden-1-ol (39)

15.2.1. 7a-Methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-one (38)

Eine Lösung von 5.00 g (52.0 mmol) 2-Methylcyclopent-2-enon in 30 ml p-Xylol wird bei etwa 10 °C unter Argon zu 6.94 g (52.0 mmol) Aluminiumtrichlorid in einen Autoklaven gegeben und 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 18.4 g (156 mmol) 3-Sulfolen in 20 ml p-Xylol wird 24 Stunden lang bei 145 °C im Autoklaven gerührt. Die dabei entstehende schwarze zähe Masse wird daraufhin im Feinvakuum destilliert. Es kann ein braunschwarzes Öl abgeschieden werden, dessen Spektren auf das Vorhandensein verschiedenartigster polymerer Produkte hinweisen.

Ausb. 3.00 g schwarzbraunes Öl.

Sdp. 43 °C (0.27 mbar).

15.3. 5,7a-Dimethyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-inden-1-one (40)

Zu einer Suspension von 1.39 g (10.4 mmol) Aluminiumtrichlorid in 30 ml Benzol tropft man innerhalb von 15 min unter Argon eine Lösung von 5.0 g (52 mmol) 2-Methylcyclopent-2-enon in 5 ml Benzol. Zu dieser mit Eiswasser auf 15 °C gekühlten Mischung werden innerhalb von einer Stunde 3.90 g (57.3 mmol) 2-Methyl-1,3-butadien (Isopren) in 5 ml Benzol zugetropft. Das Gemisch wird im Autoklaven bei etwa 40 °C 40 Stunden lang gerührt und anschließend in 50 ml mit Kochsalz gesättigte 2 N Salzsäure

gegossen. Die Benzolphase wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird versucht, die so erhaltene braune ölige Flüssigkeit zu destillieren, was jedoch nicht gelingt (Schwarzfärbung bei 200 °C und 10^{-2} mbar). Eine zweite Probe wird in Chloroform über Celite filtriert. Die Lösung wird zwar heller, nach dem Abziehen des Chloroforms erhält man aber wieder eine dunkelbraunes zähes Öl.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3453 cm^{-1} m, 2931 s, 1732 s, 1454 s, 1378 s, 1174 m, 1069 m.

MS (70 eV): m/z (%) = 164 (14) [M^+], 149 (6), 129 (5), 119 (6), 107 (10), 106 (7), 105 (7), 93 (11), 91 (15), 77 (6), 55 (5), 43 (8).

15.4. Synthese von (S)-7a-Methyl-2,3,7,7a-tetrahydro-6H-inden-1,5-dion (42)

15.4.1. 2-Methyl-2-(3-oxo-butyl)-cyclopentan-1,3-dion (41)

Zu einer Suspension von 5.00 g (44.6 mmol) 2-Methyl-1,3-cyclopentandion in 12 ml Wasser gibt man auf einmal 6.25 g (89.2 mmol) Methylvinylketon und rührt fünf Tage lang bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre. Die rotbraune Lösung wird dreimal mit Toluol extrahiert, die vereinigten organische Phasen dann über Magnesiumsulfat getrocknet und zwei Stunden lang mit Aktivkohle gerührt. Es wird abfiltriert, die Kohle mit heißem Toluol nachgewaschen und das gesamte Lösungsmittel abgezogen. Nach dem Destillieren erhält man eine farblose Flüssigkeit.

Ausb. 5.42 g (67 %) als farblose Flüssigkeit.

Sdp. 107 °C (bei 0.34 mbar) (Lit.³⁷ 108 - 110 °C bei 0.1 mbar).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3471 cm⁻¹ m, 2974 s, 2934 s, 2875 s, 1761 s, 1715 s, 1651 m, 1454 s, 1419 s, 1371 s, 1298 s, 1274 s, 1237 m, 1172 s, 1128 m, 1082 s, 1053 s, 1017 m, 994 m, 971 m, 921 w, 866 w, 798 w, 737 w, 706 w, 650 m.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.11 (s, 3 H, 1 CH₃-CR₄), 1.88 (t, 2 H, CH₂-C=O), 2.11 (s, 3 H, CH₃-C=O), 2.46 (t, 2 H, CH₂), 2.81 (m_c, 4 H, O=C-CH₂-CH₂-C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 183 (5) [M⁺+1], 182 (45) [M⁺], 164 (22), 154 (12), 139 (10), 136 (6), 126 (10), 125 (83), 124 (25), 123 (10), 122 (23), 113 (10), 112 (39), 111 (15), 109 (16), 97 (38), 96 (14), 95 (13), 84 (12), 83 (11), 79 (16), 71 (15), 69 (54), 58 (10), 56 (13), 55 (34), 44 (19), 43 (100), 41 (39), 39 (19).

15.4.2. Versuch zur Synthese von (S)-7a-Methyl-2,3,7,7a-tetrahydro-6H-inden-1,5-dion (42)

Eine Lösung von 4.00 g (22.0 mmol) 2-Methyl-2-(3-oxo-butyl)-cyclopentan-1,3-dion und 2.53 g (22.0 mmol) (S)-Prolin in 40 ml Acetonitril werden 6 Tage unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Prolin wird von der nunmehr schwarz gefärbten Lösung abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und die vereinigten organischen Phasen abgezogen. Der braungefärbte Rückstand wird in Essigester aufgenommen und durch Kieselgel filtriert. Der gelbliche ölige Rückstand wird mehrfach aus Diethylether umkristallisiert, wobei nur einzelne gelbliche Kristalle isoliert werden können, zu wenig für eine spektroskopische Bestimmung.

15.5. Tridecan-3,11-dion (43)

Zu einer Lösung von 10.2 g (45.4 mmol) Azelainsäurechlorid in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -78 °C (Methanol-Trockeneisbad) unter Stickstoffatmosphäre 100 ml einer 0.1 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF (50.0 mmol) innerhalb

von zwei Stunden getropft. Man lässt das Reaktionsgemisch innerhalb von weiteren zwei Stunden auf Raumtemperatur kommen und zieht das Lösungsmittel ab. Man erhält eine farblose Flüssigkeit, welche nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton in der Kälte zu einer wachsweißen, farblosen Masse kristallisiert.

Ausb. 3.02 g (31 %) als farbloser Feststoff.

Schmp. 60 °C (Lit.¹⁷⁶ 74 - 75 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ m, 2973 m, 2932 s, 2850 m, 1711 s, 1702 s, 1637 w, 1461 w, 1419 w, 1374 w, 1296 w, 1208 w, 1182 w, 1116 w, 1030 w, 980 w, 788 w, 724 w.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 (t, 6 H, 2 CH₃), 1.29 (m_c, 6 H, 3 CH₂), 1.59 (m_c, 4 H, 2 CH₂), 2.40 (m_c, 8 H, 4 CH₂).

MS (70 eV): m/z (%) = 213 (4) [M⁺+1], 183 (7), 141 (6), 123 (6), 103 (8), 97 (8), 95 (5), 93 (5), 87 (18), 85 (10), 84 (6), 83 (8), 81 (5), 72 (7), 69 (8), 57 (51), 55 (14), 44 (100), 43 (11), 41 (8).

16. Darstellung von androgenen Pendants zum Diethylstilbestrol und deren Vorstufen

16.1. 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (45)

Zu einer Grignardlösung aus 1.85 g (76.1 mmol) Magnesium und 10.7 g (75.0 mmol) Iodmethan in 100 ml Diethylether werden 5.00 g (32.0 mmol) 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal in 50 ml Diethylether getropft und 30 min unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird langsam in 100 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gegeben und fünfmal mit je 50 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 20 proz. Natriumhydrogensulfidlösung ausgeschüttelt und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird das Produkt sublimiert und aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausb. 7.26 g (94 %) Rohprodukt als farblose Kristalle.

Schmp. 70 °C (Lit.³⁹ 70 - 71 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3338 cm⁻¹ s, 3271 s, 2965 s, 2935 s, 2883 s, 1473 m, 1436 m, 1401 m, 1380 m, 1369 s, 1261 s, 1212 m, 1172 m, 1139 s, 1090 s, 1039 s, 1013 m, 945 m, 925 s, 725 m, 665 m, 485 m, 450 m.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 (s, 3 H, CH₃), 1.45 - 1.91 (m, 8 H, 4 CH₂), 3.90 (t, 4 H, O-CH₂-CH₂-O).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 30.10 (2 C, α -Hydroxy-CH₂), 31.17 (2 C, β -Hydroxy-CH₂), 37.01 (-CH₃), 64.52 (O-CH₂-CH₂-O), 64.57 (O-CH₂-CH₂-O), 69.16 (³HC-C-OH), 109.08 (O-C-O).

MS (70 eV): m/z (%) = 172 (1) [M⁺], 157 (5), 101 (9), 100 (84), 99 (100) [M⁺-C₅H₆O₂], 95 (7), 86 (35), 70 (8), 55 (10).

16.2. Vorversuche zur direkten Einführung der Cyanogruppe

16.2.1. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril

16.2.1.1. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril über die direkte Methode nach Literatur⁴⁷

1.00 g (26.2 mmol) *tert*-Butanol wird unter Argon mit 2.57 g (52.4 mmol) Natriumcyanid und einer katalytischen Menge Natriumiodid in einem Gemisch aus über Molekularsieb getrockneten 20 ml Acetonitril und 20 ml Dimethylformamid versetzt und zuletzt mit 5.70 g (52.5 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach fünf Stunden bei 60 °C und entsprechender Aufreinigung konnte jedoch entgegen der Literatur⁴⁷ kein 2,2-Dimethyl-propionitril festgestellt werden.

Der gleiche Versuch wird mehrmals mit „Verunreinigungen“ an verschiedenen Substanzen in katalytischen Mengen ausgeführt. Weder mit der Verwendung von Wasser, Titan-tetrachlorid, Molekularsieb (4 Å), Kaliumiodid statt Natriumiodid, sowie Erhöhung der Umsatztemperatur auf Siedetemperatur des Gemisches und Verlängerung der Kontaktzeiten auf 24 Stunden konnte eine Umsetzung zum gewünschten Produkt beobachtet werden.

16.2.1.2. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril über den Silylether als Abgangsgruppe

16.2.1.2.1. Darstellung von *tert*-Butoxy-trimethylsilan

Zu 1.00 g (13.5 mmol) *tert*-Butanol in 5 ml Pyridin werden unter Argon 2.94 g (27.1 mmol) Trimethylchlorsilan und 1.51 g (13.5 mmol) Kalium-*tert*-butanolat gegeben, und der Ansatz eine Stunde lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Da nur die Entstehung des 2,2-Dimethyl-propionitrils nachgewiesen werden sollte, wurde auf eine weitere Reinigung des Silans verzichtet, und das Rohprodukt weiter umgesetzt.

16.2.1.2.2. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril mit Natriumcyanid

Zu dem unter 15.2.1.2.1. erhaltenen Rohprodukt wird unter Argon 1.00 g (20.4 mmol) Natriumcyanid in einer warmen Lösung aus 10 ml Dimethylformamid und 10 ml Dimethylsulfoxid zugegeben, und das ganze drei Stunden lang bei 100 °C erwärmt. Dabei konnte nach wässriger Aufarbeitung wiederum keine Umsetzung beobachtet werden.

16.2.1.2.3. Versuch zur Synthese von 2,2-Dimethyl-propionitril mit Lithiumcyanid

Zu dem unter 15.2.1.2.1. dargestellten Silylether in 20 ml Dimethylformamid statt des Pyridins gibt man unter Argon 0.01 g Natriumiodid und 27.0 ml einer 0.5 molaren Lithiumcyanidlösung (13.5 mmol). Der Ansatz wird eine Stunde lang refluxiert, und anschließend nass aufgearbeitet. Auch hierbei konnte keinerlei Umsetzung beobachtet werden.

16.3. 8-Chlor-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (48)

3.95 g (22.9 mmol) 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol und 9.02 g (34.4 mmol) Triphenylphosphan werden in 20 ml Tetrachlormethan 7 Stunden bei 60 °C gerührt. Der leicht braun gefärbte Rückstand wird nach dem Abziehen des Lösungsmittels einer Destillation unterzogen. Dabei schwanken Druck und Temperatur in der Apparatur sehr stark, da hierbei auch bei niedriger Badtemperatur bereits merklich Chlorwasserstoff entwickelt wird (Indikatorpapier!). Die Eliminierung erfolgt auch bei dem Versuch, das Rohprodukt unter Stickstoff auf einer Kieselgelsäule mit Chloroform zu chromatographieren, so dass eine weitere Aufreinigung nicht gelang.

Sdp. 33 °C (0.76 mbar).

16.4. 6-Brom-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (46)

Zu einer Lösung von 1.00 g (5.81 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-4-cyclohexanonethylenketal in 6 ml frisch absolutiertem 1,4-Dioxan werden bei 10 °C 0.93 g (5.81 mmol) mit Schwefelsäure getrocknetes Brom unter Stickstoff langsam getropft und eine Stunde lang gerührt. Anschließend wird der Ansatz zu 50 ml einer mit Eis gekühlten Lösung von fünfprozentigem Natriumhydrogencarbonat in Wasser zugetropft und dann mit Wasser verdünnt. Die Lösung wird dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man eine bräunlich ölige Flüssigkeit, die bereits beim Trocknen bei 50 °C innerhalb einer Stunde merklich Wasser abscheidet, und dabei zu einer schwarzen Masse verklumpt.

Ausb. 1.25 g (86 %) Rohprodukt als bräunliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 (s, 3 H, CH₃), 1.45 - 2.35 (m, 6 H, 3 CH₂), 4.00 (m, 2 H, O-CH₂-CH₂-O), 4.18 (m, 2 H, O-CH₂-CH₂-O), 4.53 (dd, 1H, CH-Br).

MS (70 eV): m/z (%) = 253 (6), 252 (23) [M⁺ von ⁸¹Br], 251 (15) [M⁺], 250 (24) [M⁺ von ⁷⁹Br], 249 (10), 235 (50), 234 (7), 233 (63) [M⁺-H₂O], 231 (12), 191 (18), 189 (19), 179 (9), 177 (8), 171 (30), 154 (30), 153 (100) [M⁺-H₂O-H⁷⁹Br], 152 (11), 151 (14), 143 (11), 137 (15), 136 (22), 135 (22), 133 (12), 109 (39), 107 (18), 105 (10), 100 (11), 99 (70), 91 (10), 89 (14), 86 (17), 81 (19) [⁸¹Br], 79 (10) [⁷⁹Br], 77 (19).

16.5. 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-en-8-ol (47)

1.0 g (3.98 mmol) 6-Brom-8-methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol werden in 5 ml absolutem Dioxan gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur langsam in eine Lösung von 1.36 g (19.9 mmol) Natriumethanolat in 10 ml absolutem Ethanol getropft. Das Gemisch wird fünf Stunden refluxiert, nach dem Abkühlen auf 100 ml Wasser gegossen und anschließend viermal mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man eine gelb gefärbte Flüssigkeit, die auf einem

Chromatotron weiter gereinigt wird. Überraschenderweise konnte dabei nur wieder die Ausgangssubstanz isoliert werden.

Ausb. 0.80 g gelbliche Flüssigkeit (**46**).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 (s, 3 H, CH₃), 1.45 - 2.35 (m, 6 H, 3 CH₂), 4.00 (m, 2 H, O-CH₂-CH₂-O), 4.18 (m, 2 H, O-CH₂-CH₂-O), 4.53 (dd, 1H, CH-Br).

16.6. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (**50**)

Zu einer Lösung von 5.00 g (2.90 mmol) 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal und 5.67 g (2.90 mmol) Toluol-4-sulfonylmethylisocyanid in 100 ml trockenem 1,2-Dimethoxyethan, welche mit einer Eis / Kochsalzlösung gekühlt wird, lässt man unter Rühren 5.86 g (5.23 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 25 ml warmem *tert*-Butanol tropfen. Nach 15 min wird auf Raumtemperatur erwärmt, und das Rühren wird noch etwa eine Stunde lang fortgesetzt. Danach wird die Lösung auf ein Fünftel eingeeengt, mit Wasser verdünnt, und mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene gelbe Öl wird anschließend zweimal im Feinvakuum destilliert.

Ausb. 3.84 g (79 %) farblose Flüssigkeit.

Sdp. 98 °C (3•10⁻² mbar) (Lit.⁵⁷ 94 - 95 °C bei 1 Torr).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm⁻¹ s, 2887 s, 2239 m, 1448 s, 1373 s, 1305 m, 1280 m, 1244 s, 1176 m, 1136 s, 1105 s, 1034 s, 974 m, 936 s, 913 s, 870 m, 661 m, 489 m, 418 m.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.57 - 1.99 (m, 8 H, 4 CH₂), 2.67 (sep, 1 H, CH), 3.92 (s, 4 H, 2 CH₂).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 26.20 (2 C, 2 **b**-Nitrilo- CH_2), 26.58 (2 C, 2 **g**-Nitrilo- CH_2), 32.29 (1 C, CH), 64.03 (2 C, O- CH_2 - CH_2 -O), 106.60 (1 C, CN), 121.43 (1 C, 1 quartäres C).

MS (70 eV): m/z (%) = 167 (2) [M^+], 157 (16), 113 (7), 100 (8), 99 (100) [M^+ - $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$], 95 (8), 87 (4), 86 (72), 84 (3), 67 (4), 59 (7), 55 (14).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (167.2): Ber. C 64.64, H 7.85, N 8.38;
Gef. C 64.30, H 7.77, N 8.46.

16.7. 1-Cyano-4-cyclohexanon durch Oxidation (51)

Zu einer gerührten Lösung von 5.00 g (51.0 mmol) Cyclohexanon und 2.50 g (51.0 mmol) Natriumcyanid in 30 ml Wasser wird eine Lösung von 5.30 g (50.9 mmol) Natriumhydrogensulfit in 40 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird etwa eine halbe Stunde gerührt, dann auf etwa 80 °C erwärmt, und anschließend mit einer Lösung von 25.9 g (102 mmol) Kaliumperoxodisulfat versetzt. Der Ansatz wird etwa fünf Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt und nach dem Erkalten mehrmals mit Chloroform extrahiert.

Ausb. 1.43 g (23 %) farblose Flüssigkeit.

Sdp. 54 °C (0.1 mbar) (Lit.⁵⁹ 121 - 124 °C bei 11 Torr).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425 cm^{-1} s, 2943 s, 2856 s, 2242 w, 1710 s, 1453 s, 1416 m, 1346 m, 1261 m, 1161 m, 1097 s, 1065 m, 984 m, 973 m, 932 m, 905 m, 851 m, 624 m.

^1H -NMR (CDCl_3): 2.42 (4 H, CH_2 -CN), 2.63 (m_c , 4 H, CH_2 -C=O), 3.09 (q, 1 H, CH-CN).

MS (70 eV): m/z (%) = 124 (4) [$M^+ + 1$], 123 (1) [M^+], 110 (12), 99 (12), 98 (12), 97 (11), 96 (75) [$M^+ - \text{HCN}$], 83 (28), 82 (18), 81 (4), 79 (5), 70 (28), 69 (22), 68 (7), 67 (5), 57 (6), 56 (100), 55 (24), 54 (30), 53 (6), 42 (13), 41 (9).

16.8. 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (52)

Zu einer Lösung von 3.00 g (17.94 mmol) 1-Cyano-4-cyclohexanonethylenketal in 20 ml Tetrahydrofuran, welche mit einer Eis / Kochsalzlösung gekühlt wird, lässt man unter Rühren 10.76 ml (21.53 mmol) einer 2 molaren Lösung von LDA in THF tropfen. Nach 15 min wird auf Raumtemperatur erwärmt, und 1.35 ml (21.53 mmol) Iodmethan in 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Es wird noch eine Stunde lang gerührt, dann wird mit Wasser verdünnt, und mit Ether ausgeschüttelt. Anschließend wird die Substanz mit Methylenchlorid auf dem Chromatotron chromatographiert, danach aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausb. 1.10 g (34 %) farblose Kristalle.

R_f ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): 0.64.

Schmp. 83 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3565 cm^{-1} s, 3436 s, 2952 s, 2886 m, 2229 m, 1456 m, 1373 m, 1362 m, 1338 m, 1272 m, 1182 m, 1129 s, 1051 m, 1039 m, 948 m, 924 s, 754 m, 667 m, 484 w.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.39 (s, 3 H, CH_3), 1.59 - 1.99 (m, 8 H, 4 CH_2), 3.95 (m, 4 H, O- CH_2 - CH_2 -O).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 26.34 (1 C, CH_3), 31.97 (2 C, 2 **b**-Nitrilo- CH_2), 33.46 (1 C, quartäres **a**-Nitrilo-C), 34.76 (2 C, 2 **g** CH_2), 64.28, 64.45 (2 C, O- CH_2 - CH_2 -O), 107.34 (1 C, CN), 121.43 (1 C, 1 quartäres C).

MS (70 eV): m/z (%) = 100 (8), 99 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^+$], 87 (5), 86 (90), 84 (3), 81 (3), 71 (2), 67 (3), 66 (2), 55 (23), 54 (6), 53 (8), 52 (3), 51 (2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (181.3): Ber. C 66.26, H 8.36, N 7.73;
Gef. C 66.20, H 8.23, N 7.81.

16.9. 1-Methyl-4-oxo-cyclohexancarbonitril (53)

0.80 g (4.41 mmol) 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril werden in 30 ml Ethanol und 30 ml 2 N Salzsäure gelöst und eine Stunde lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der nach Zugabe von 50 ml Wasser und Abziehen des Ethanols erhaltene farblose Rückstand wird abfiltriert und zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausb. 0.57 g (94 %) analysenreines Produkt als farblose Kristalle.

Schmp. 57 – 58 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3396 cm^{-1} m, 2979 m, 2954 m, 2874 m, 2236 m, 1713 s, 1465 m, 1456 m, 1429 m, 1420 m, 1385 m, 1338 m, 1310 m, 1279 w, 1236 w, 1216 m, 1134 s, 1014 m, 947 m, 896 w, 879 w, 761 m, 694 w, 664 w, 507 m.

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.79 (dt, 2 H, CH_2), 2.31 (m_c , 2 H, CH_2), 2.44 (m_c , 2 H, CH_2), 2.71 (dt, 2 H, CH_2).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 25.9$ (1 C, CH_3), 33.5 (1 C, quartäres **a**-Nitrilo-C), 36.9 (2 C, **b**-Nitrilo- CH_2), 38.1 (2 C, **g**-Nitrilo- CH_2), 122.8 (1 C, CN), 207.8 (1 C, $\text{C}=\text{O}$).

MS (70 eV): m/z (%) = 137 (19), 81 (13), 56 (3), 55 (100), 53 (4), 44 (10), 42 (19), 41 (6), 40 (10).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ (137.2): Ber. C 70.03, H 8.10, N 10.21;
Gef. C 69.69, H 8.05, N 10.12.

16.10. 8-Methyl-8-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (54)

Zu einer aus 7.74 g (49.7 mmol) Iodethan und 1.21 g (49.8) Magnesiumpulver hergestellten Grignardlösung in 80 ml Diethylether wird langsam eine Lösung von 0.90 g (4.97 mmol) 1-Cyano-1-methyl-cyclohexanonethylenglykol in 25 ml Diethylether getropft, dann wird 24 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen unter Rühren langsam in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben. Das Gemisch wird eine halbe Stunde lang zum Sieden erwärmt und anschließend fünfmal mit Chloroform extrahiert. Die nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene farblose ölige Flüssigkeit wird dann über eine 22 cm lange Kolonne im Feinvakuum mehrmals destilliert.

Ausb. 0.35 g (33 %) Reinprodukt als farblose Flüssigkeit.

Sdp. 70 °C (0.27 mbar).

MS (70 eV): m/z (%) = 212 (3) $[\text{M}^+]$, 184 (11), 155 (8), 111 (7), 101 (5), 99 (100), 93 (7), 87 (4), 86 (64), 57 (4), 55 (7), 42 (4).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2939 \text{ cm}^{-1}$ s, 2878 s, 2234 w, 1704 s, 1461 m, 1368 m, 1336 m, 1299 m, 1272 m, 1231 m, 1182 m, 1126 s, 1096 s, 1035 s, 1017 m, 994 m, 976 m, 958 m, 939 m, 916 m, 820 w, 806 w, 770 w, 663 w, 554 w, 511 w, 484 w.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (t, 3 H, CH₃-CH₂), 1.11 (s, 3 H, CH₃), 1.39 - 2.10 (m, 8 H, 4 CH₂), 2.51 (q, 2 H, CH₂-CH₃), 3.93 (s, 4 H, O-CH₂-CH₂-O).

C₁₂H₂₀O₃ (212.3): Ber. C 67.88, H 9.51;
Gef. C 68.00, H 9.64, N 0.75.

16.11. Versuch der Reduktion von 8-Methyl-8-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (54)

Zu einer Suspension von 0.33 g (8.66 mmol) Lithiumalanat in 8 ml absolutem Diethylether wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.67 g (7.87 mmol) 8-Methyl-8-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (**54**) getropft. Anschließend wird die Mischung eine Stunde lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Danach wird zum Reaktionsansatz unter Eiskühlung solange vorsichtig Eiswasser zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Der bei der Reaktion mit Wasser entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit CHCl₃ gewaschen. Das Filtrat wird viermal mit Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Chloroform am Rotationsverdampfer abdestilliert. Zurück bleibt eine farblose Flüssigkeit, die nach stehen lassen über Nacht zu einem farblosen Festkörper kristallisiert. Der Festkörper wird aus Petrolether umkristallisiert. Beim Versuch den Festkörper im Trockenschrank bei 110°C zu trocknen schmilzt er und kristallisiert selbst bei 0 °C nicht wieder aus. Man erhält ein sehr zähflüssiges Öl. Die Analyse des IR- Spektrums ergibt, dass das erwünschte Produkt nicht isoliert werden konnte.

16.12. (E)-3,4-{Bis-(8'-methyl-1',4'-dioxa-spiro[4'.5']decyl-)}3,4-diethyl-hex-3-en (55a)

Zu 1.00 g (3.46 mmol) Titantrichlorid-DME-Komplex in 40 ml DME gibt man 0.13 g (3.4 mmol) gepulvertes Lithiumaluminiumhydrid, rührt 10 min bei Raumtemperatur und refluxiert anschließend zwei Stunden unter Argon. Dazu gibt man 0.25 g (1.2 mmol) 8-Propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril und kocht weitere drei Stunden unter

Rückfluss. Nach Zugabe 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung wird über Kieselgel abgesaugt und fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Das NMR-Spektrum ergibt jedoch eindeutig, dass es sich bei dem isolierten Produkt um das entschützte Edukt handelt.

16.13. Synthese von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (58)

16.13.1. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (58) mit dem Katalysator Adipinsäure

10.0 g (89.0 mmol) Cyclohexan-1,3-dion, 5.47 ml (98.0 mmol) Glykol und 0.10 g Adipinsäure werden in 100 ml Toluol unter Auskreisen von Wasser 18 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit haben sich 4 ml Wasser abgeschieden. Der Reaktionsansatz wird zunächst mit einer gesättigten Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, welche anschließend mit Toluol ausgeschüttelt wird. Nachdem die vereinigten Toluolphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt wurden, wird das Produkt durch Destillation im Feinvakuum gereinigt. Es kommt in der ersten Fraktion als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 2.9 g (21%) farblose Flüssigkeit.

Sdp. 67 °C (bei 1.3 mbar) (Lit.⁸⁵ 84 - 85 °C bei 1 Torr).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2957 cm⁻¹ s, 2884 s, 1719 s, 1605 w, 1478 w, 1444 m, 1415 m, 1353 s, 1338 m, 1316 s, 1295 s, 1276 s, 1221 s, 1165 m, 1184 m, 1122 s, 1087 s, 1036 s, 1020 s, 948 s, 927 s, 881 w, 823 w, 700 w, 534 m, 461 m, 432 w.

16.13.2. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-on (58) mit dem Katalysator p-Toluolsulfonsäure

15.5 g (138 mmol) Cyclohexan-1,3-dion, 8.50 ml (152 mmol) Glykol und einige Kristalle p-Toluolsulfonsäure werden in 100 ml Toluol unter Auskreisen von Wasser 23 Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit haben sich 3 ml Wasser abgeschieden.

Der Reaktionsansatz wird zweimal mit einer gesättigten Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, anschließend wird die Lösung zweimal mit Toluol ausgeschüttelt. Die vereinigten Toluolphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird im Feinvakuum destilliert, wobei das Produkt in der ersten Fraktion erscheint.

Ausb. 11.0 g (52 %) farblose Flüssigkeit.

Sdp. 75 °C (bei 0.48 mbar) (Lit.⁸⁵ 84 - 85 °C bei 1 Torr).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2957 cm⁻¹ s, 2884 s, 1719 s, 1605 w, 1478 w, 1444 m, 1415 m, 1353 s, 1338 m, 1316 s, 1295 s, 1276 s, 1221 s, 1165 m, 1184 m, 1122 s, 1087 s, 1036 s, 1020 s, 948 s, 927 s, 881 w, 823 w, 700 w, 534 m, 461 m, 432 w.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.85-1.92 (m, 4 H, CH₂), 2.33 (t, 2 H, O=C-CH₂), 2.59 (s, 2 H, O=C-CH₂), 3.96 (s, 4 H, O-CH₂-CH₂-O).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.17 (1 C, **b**-CH₂), 34.18 (1 C, **g**CH₂), 40.25 (1 C, **a**-CH₂), 51.67 (1 C, **a**-CH₂-CR₄), 64.69 (2 C, O-CH₂-CH₂-O), 109.98 (1 C, quartäres C), 207.45 (1 C, C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 157 (5) [M⁺+1], 156 (20) [M⁺], 113 (34), 99 (17) [C₅H₇O₂⁺], 86 (16), 85 (100), 84 (24), 55 (7).

16.14. 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (59)

14.1 g (90.0 mmol) Cyclohexan-1,3-dionmonoethandiolacetal und 17.6 g (90.0 mmol) Tosmic werden in 200 ml Dimethoxyethan gelöst. Anschließend werden 18.2 g (16.2 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 100 ml heißem *tert*-Butanol gelöst und, nachdem es abgekühlt ist,

unter Kühlung mit Eis / Kochsalz zu der Lösung getropft. Es wird zunächst 15 min in der Kälte gerührt, dann eine Stunde bei Raumtemperatur. Hierbei bildet sich zunächst ein Niederschlag, der sich jedoch mit der Zeit unter Orangefärbung der Lösung wieder auflöst. Das Lösemittelgemisch wird anschließend am Rotationsverdampfer auf etwa ein Fünftel seines Volumens eingengt, und der verbleibende Rückstand mit Wasser verdünnt. Der Ansatz wird viermal mit Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroformphasen nochmals mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand im Feinvakuum destilliert. Man erhält drei Fraktionen, von denen die zweite und dritte den Hauptbestandteil des Produkts enthalten. Nach weiterer Destillation über einer 15 cm langen Vigreux-Kolonne erhält man das Produkt in der ersten Fraktion als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 10.0 g (68%) farblose Flüssigkeit.

Sdp. 85 °C (bei 3.5 mbar).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3502 cm⁻¹ m, 2951 s, 2884 s, 2241 w, 1694 m, 1644 w, 1601 w, 1479 w, 1446 m, 1422 w, 1367 m, 1350 m, 1340 m, 1320 m, 1291 m, 1229 s, 1182 s, 1163 m, 1083 s, 1037 s, 970 m, 947 s, 934 m, 853 w, 821 m, 687 m, 531 m, 488 m, 434 w.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.51 - 2.02 (m, 4 H, 2 CH₂), 2.80 (m, 1 H, 1 CH), 3.95 (s, 4 H, O-CH₂-CH₂-O).

MS (70 eV): m/z (%) = 167 (13) [M⁺], 157 (32), 125 (9) [NC-CH=CH-C⁺O₂C₂H₄], 124 (24), 114 (14), 113 (31), 100 (11), 99 (100) [C₅H₇O₂⁺], 87 (7), 86 (87), 80 (7) [H₂C⁺-C(CN)=CH-CH₃], 55 (8).

16.15. 7-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (60)

Eine Lösung von 6.2 g (37 mmol) 1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Kühlung mit Eis / Kochsalz zu 44.8 ml

(40.7 mmol) einer 2 molaren Lösung von LDA in einem Gemisch aus THF, Cyclohexan und Ethylbenzol zugetropft. Nachdem 15 min unter Kühlung gerührt wurde, wird weiterhin unter Kühlung eine Lösung von 2.54 ml (40.7 mmol) Iodmethan in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Die braune Lösung verfärbt sich hierbei gelb. Daraufhin wird zum Reaktionsansatz Wasser gegeben und die organischen Lösemittel weitgehend mit dem Rotationsverdampfer eingedampft. Das Produkt wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt und nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Chloroforms am Rotationsverdampfer als dunkelrotes Öl erhalten, welches im Feinvakuum mit einer 15 cm langen Vigreux-Kolonne destilliert wird. Es gelingt hierbei das Edukt 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril abzutrennen (Sdp. 70 °C bei 0.70 mbar), jedoch verbleibt das Produkt als dunkelroter, sehr zähflüssiger Rückstand, welcher im Feinvakuum nicht unzersetzt destilliert werden kann. Dieser wird auf einer Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Essigester/Petrolether im Verhältnis 1:1 chromatographiert. Das Produkt erscheint hierbei in der ersten Fraktion als dunkelrotes Öl.

Ausb. 2.93 g (44 %) dunkelrotes Öl.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3498 cm⁻¹ w, 2949 s, 2882 s, 2236 w, 1737 m, 1603 w, 1453 m, 1364 s, 1340 m, 1319 m, 1241 s, 1181 s, 1084 s, 1038 s, 966 m, 947 s, 934 m, 857 w, 821 m, 750 w, 701 w, 687 w, 531 w, 488 w, 432 w.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80 - 2.10 (m, 8 H, 4 CH₂), 1.42 (s, 3 H, CH₃), 3.92 - 4.03 (m, 4 H, O-CH₂-CH₂-O).

MS (70 eV): m/z (%) = 181 (8) [M⁺], 166 (9) [M⁺-CH₃], 139 (7), 138 (33) [NC-C(CH₃)=CH-C⁺O₂C₂H₄], 127 (24) [H₂C=CH-C⁺H-C(CH₃)O₂C₂H₄], 113 (39), 100 (9), 99 (100), 94 (11), 86 (76), 55 (7).

16.16. 7-Propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (61a)

In einen ausgeheizten Kolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler werden 19.2 g (790 mmol) trockenes Magnesium und ein Kristall Iod vorgelegt. Durch einen Tropftrichter wird langsam eine Lösung von 64.2 ml (790 mmol) Iodethan in 75 ml absolutem Diethylether getropft. Nach Abklingen der Reaktion wird die Mischung noch eine halbe Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Danach wird eine Lösung von 14.3 g (85.5 mmol) 1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril in 100 ml absoluten Ether bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird die Mischung 40 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird dann vorsichtig unter Rühren in eine warme, gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen, wobei sich der Niederschlag auflöst. Anschließend wird noch eine halbe Stunde unter leichtem Erwärmen gerührt, wobei der Ether abdampft. Die wässrige Lösung wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit dem Rotationsverdampfer eingedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird im Feinvakuum destilliert. Dabei sind die Druck- und Temperaturschwankungen jedoch so hoch, dass diese Werte nicht angegeben werden können.

Ausb. 6.82 g (41 %) gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.10 (t, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.30 – 2.00 (m, 8 H, 4 CH_2), 3.94 - 4.03 (m, 4 H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$).

MS (70 eV): m/z (%) = 199 (6) [$\text{M}^+ + 1$], 198 (5) [M^+], 157 (21), 155 (8), 142 (9), 141 (89) [$\text{M}^+ - \text{Propionyl}$], 114 (9), 113 (16), 112 (68), 111 (6), 100 (8), 99 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^+$], 97 (10), 87 (6), 86 (66), 79 (6), 69 (9), 67 (6), 57 (23), 55 (28), 45 (7).

16.17. 7-Methyl-7-propionyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-7-carbonitril (61b)

In einen ausgeheizten Kolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler werden 3.35 g (138 mmol) trockenes Magnesium und ein Kristall Iod vorgelegt. Durch einen Tropftrichter

wird eine Lösung von 11.2 ml (138 mmol) Iodethan in 65 ml absolutem Diethylether getropft, und gelegentlich mit Eiswasser gekühlt. Nach Abklingen der Reaktion wird die Mischung noch 0.5 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschließend zum entstandenen Grignard-Reagens eine kleine Spatelspitze Kupfer(I)bromid gegeben. Danach wird eine Lösung von 2.50 g (13.8 mmol) 3-Cyano-3-methylcyclohexanonethandiolacetal in 40 ml absoluten Diethylether und 40 ml absolutem THF bei Raumtemperatur zugetropft. Anschließend wird die Mischung 19 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Lösung grün verfärbt und am Kolben an den Stellen, an denen kein Ether ist, ein farbloser unlöslicher Rückstand auftritt. Der Reaktionsansatz wird dann vorsichtig unter Rühren in eine warme, gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen, wobei sich der Niederschlag auflöst und die Lösung sich bläulich verfärbt. Anschließend wird noch eine halbe Stunde unter leichtem Erwärmen gerührt, wobei der Ether abdampft. Die wässrige Lösung wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit dem Rotationsverdampfer eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird im Feinvakuum destilliert. Das Rohprodukt erscheint in der ersten Fraktion als gelbliche Flüssigkeit (Sdp. 65 °C bei 0.54mbar).

Diese wird auf einer Kieselgelsäule mit dem Laufmittel $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ im Verhältnis 1:10 chromatographiert. Das Produkt kommt dabei in der ersten Fraktion als gelbliche Flüssigkeit.

Ausb. 1.71 g (58 %) gelbe Flüssigkeit.

Sdp. 65 °C (bei 0.54 mbar).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3483 cm^{-1} m, 2942 s, 2879 s, 1705 s, 1603 w, 1460 m, 1418 m, 1362 m, 1319 m, 1284 m, 1228 m, 1184 m, 1122 s, 1086 s, 1048 s, 979 m, 949 s, 906 w, 874 w, 848 m, 820 m, 687 w, 646 w, 573 w, 509 w, 488 w, 470 w.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.04 (t, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.11 (s, 3 H, CH_3), 0.85 - 2.75 (m, 8 H, 4 CH_2), 2.50 (q, 2 H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.84 - 3.98 (m, 4 H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$).

MS (70 eV): m/z (%) = 212 (14) $[M^+]$, 193 (5), 157 (20), 156 (7), 155 (70) $[M^+ - C_2H_5 - C \equiv O^+]$, 141 (7), 125 (5), 114 (8), 113 (19), 112 (54), 111 (14), 101 (7), 100 (8), 99 (100), 97 (5), 87 (5), 86 (45), 57 (11), 55 (18).

16.18. (*E*)-3,4-(7'-Methyl-1',4'-dioxo-spiro[4'.5']decyl)-3,4-diethyl-hex-3-en (55b)

12.7 g (194 mmol) Zinkstaub werden in kleinen Portionen zu einer gelb gefärbten Suspension von 3.68 g (19.4 mmol) Titan-tetrachlorid in 50 ml THF unter Eiskühlung und Stickstoff zugegeben. Dazu werden 3.50 g (17.7 mmol) 7-Propionyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decan in 50 ml THF gegeben und das ganze 20 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird eine 10prozentige Kaliumcarbonatlösung zugegeben, und nach dem Abziehen des THF die wässrige Phase mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man eine braune ölige Flüssigkeit, die bei 100 °C getrocknet wird. Die Spektren weisen eine solche Vielzahl von Signalen auf, dass sie hier nicht angegeben werden können.

Ausb. 2.07 g (30 %) braunes Öl.

17. Darstellung von Pendants zum Nonylphenol

17.1. Synthese von 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63)

17.1.1. 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63) über das Enamin

17.1.1.1. (E)-4-Undec-1-enyl-morpholin (62)

Zur Suspension von 0.50 g Kaliumcarbonat in 3.07 g (35.2 mmol) Morpholin werden unter Argon bei 0 °C 5.00 g (29.4 mmol) 1-Undecanal zugetropft und die Mischung zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und anschließend im Feinvakuum destilliert, wobei die Siedetemperatur starken Schwankungen unterliegt. Die J_3 – Kopplungskonstante der beiden Alken-Wasserstoffe weist dabei die gleichen Werte auf, wie die der entsprechenden höheren, bzw. niederen Homologen⁹¹, was für das Vorliegen der *E* – Konfiguration spricht.

Ausb. 4.70 g (68 %) gelbliche Flüssigkeit.

Sdp. 118-121 °C (bei 0.1 mbar).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3 H, CH₃), 1.26 (s, 14 H, 7 CH₂), 1.95 (m_c, 2 H, CH₂), 2.75 (t, 4 H, 2 N-CH₂-), 3.71 (t, 4 H, 2 O-CH₂-), 4.45 (td, 1 H, J_3 = 13.9 Hz, HC=C-N), 5.79 (d, 1 H, J_3 = 13.9 Hz, C=CH-N).

17.1.1.2. Umsetzung des Enamins 62 mit Methylvinylketon

1.41 g (20.1 mmol) Methylvinylketon werden unter Argon bei 0 °C zu 4.00 g (16.7 mmol) (*E*)-4-Undec-1-enyl-morpholin zugetropft und 6 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml 15prozentige Salzsäure zugegeben, und das ganze Gemisch zunächst 12 Stunden bei Raumtemperatur, abschließend noch 30 min bei 60 °C gerührt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird mehrfach mit Diethylether ausgeschüttelt, die Etherphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel abgezogen. Das so erhaltene braun-ölige Produkt kann im Feinvakuum nicht destilliert werden, es zersetzt sich

ab ca. 180 °C (bei 0.05 mbar). Daher wird es mit Methylenchlorid über einer Kieselgelsäule chromatographiert, wobei die so erhaltene erste Fraktion noch einmal mit dem Laufmittelgemisch Chloroform/Ethanol (10:1) der Chromatographie unterworfen wird. Die so erhaltene Fraktion besteht hauptsächlich aus nicht zum Ringschluss gekommenem 2-(3-Oxo-butyl)-undecanal.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3 H, CH₃-CH₂), 1.27 (s, 16 H, 7 CH₂), 1.98-2.30 (m, 4 H, 2 O=C-CH₂-CH₂-C), 2.14 (s, 3 H, 2 O=C-CH₃), 6.43 (t, 1 H, HCR₃), 9.36 (s, 1 H, HC=O).

Die zweite Fraktion wird ebenfalls über einer Kieselgelsäule mit Chloroform/Ethanol (10:1) chromatographiert, wobei die Hauptfraktion das gewünschte Produkt in angereicherter Form, aber dennoch verunreinigt, enthält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3 H, CH₃-CH₂), 1.26 (s, 14 H, 7 CH₂), 2.05 – 2.70 (m, 4 H, O=C-CH₂-CH₂-CR₃, R-CH₂-CH-R₂), 2.65 (p, 1 H, H-CR₃), 3.69 (t, 2 H, O=C-CH₂), 5.96 (d, 1 H, C=CH-), 6.86 (d, 1 H, O=C-CH=C).

17.1.2. 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63) über eine Diels-Alder-Reaktion

4.53 g (26.3 mmol) *trans*-1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-1,3-butadien (Danishefsky's Dien) und 3.65 g (23.7 mmol) 1-Undecen werden im Autoklaven 24 Stunden bei 100 °C unter Rühren erwärmt. Die so erhaltene schwarze Masse wird mit 2 N Salzsäure versetzt, zwei Stunden lang unter Erwärmen gerührt, und diese dann mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man eine teerartige schwarze Masse, deren weitere Aufarbeitung nicht zum gewünschten Produkt führt.

17.1.3. 4-Nonyl-cyclohexanon-2-en (63) durch reduzierende Alkylierung

8.70 ml (17.4 mmol) einer 2 molaren Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff langsam zu einer gerührten, mit Eis/Kochsalz gekühlten Lösung von 2.00 g (15.9 mmol) 3-Methoxy-2-cyclohexen-1-on getropft. Nach beendeter Zugabe werden 3.28 g (15.8 mmol) 1-Bromnonan zugegeben, das ganze zunächst 15 min unter Kühlung, dann drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.60 g (15.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wird der Ansatz zwei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach alkalischer Hydrolyse und Absaugen des Aluminiumhydroxidniederschlags kann jedoch mit spektroskopischen Methoden keine Umsetzung festgestellt werden.

17.2. Synthese von 4-Methyl-4-nonyl-cyclohex-2-en (67)

17.2.1. 4-((E)-2-Methyl-undec-1-enyl)-pyrrolidin

Zur Suspension von 7.50 g (54.3 mmol) Kaliumcarbonat und 7.72 g (109 mmol) Pyrrolidin in 50 ml Dimethoxyethan werden unter Argon bei 0 °C 10.00 g (54.3 mmol) 2-Methyl-1-undecanal getropft, und das Gemisch wird anschließend zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und zum Schluss im Feinvakuum destilliert. Das Pyrrolidinderivat erweist sich jedoch im Vergleich zum nachfolgenden Morpholinderivat als äußerst empfindlich auf hohe Temperaturen und gegen Luftsauerstoff, so dass das unempfindlichere Derivat verwendet wird.

Ausb. 4.35 g (34 %) braune Flüssigkeit.

Sdp. 129-131 °C (bei 0.027 mbar).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3 H, CH₃-CH₂), 1.27 (s, 16 H, 7 CH₂), 1.66 (t, 3 H, CH₃-C=C), 1.75 (m, 4 H, 2 **b**-Pyrrolidin-CH₂), 1.91 (t, 2 H, CH₂-C=C), 2.69 (m, 4 H, 2 N-CH₂), 5.62 (s, 1 H, R₂C=CH-N).

17.2.2. 4-((*E*)-2-Methyl-undec-1-enyl)-morpholin (66)

Zur Suspension von 7.50 g (54.3 mmol) Kaliumcarbonat und 9.45 g (109 mmol) Morpholin in 50 ml Dimethoxyethan werden unter Argon bei 0 °C 10.00 g (54.3 mmol) 2-Methyl-1-undecanal getropft, und das Gemisch anschließend zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das NMR weist dabei darauf hin, dass die Verbindung so einheitlich ist, dass auf eine

Destillation, auch im Hinblick auf eine höhere Ausbeute in der nächsten Reaktionsstufe, verzichtet werden kann.

Ausb. 5.80 g (42 %) gelbliche Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3 H, CH₃-CH₂), 1.26 (s, 16 H, 7 CH₂), 1.91 (t, 2 H, CH₂-C=C), 2.60 (t, 4 H, N-CH₂), 3.71 (t, 4 H, O-CH₂), 5.34 (s, 1 H, R₂C=CH-N).

17.2.3. Umsetzung des Enamins 66 mit Methylvinylketon

1.60 g (22.8 mmol) Methylvinylketon werden unter Argon bei 0 °C zu 5.80 g (22.9 mmol) 4-((*E*)-2-Methyl-undec-1-enyl)-morpholin getropft und 6 Stunden lang bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml 15prozentige Salzsäure zugegeben, und das ganze Gemisch zunächst 12 Stunden bei Raumtemperatur, abschließend noch 30 min bei 60 °C gerührt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird mehrfach mit Diethylether ausgeschüttelt, die Etherphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel abgezogen. Das so erhaltene braun-ölige Produkt kann im Feinvakuum nicht destilliert werden, es zersetzt sich teilweise bei der Destillation, jedoch kann nicht umgesetzter Aldehyd auf diese Weise abgetrennt werden. Das Öl wird in Methylenchlorid gelöst und mehrmals durch Celite filtriert, wodurch ein großer Teil der braunen Polymerisationsprodukte abgetrennt werden kann. Anschließend wird mit Methylenchlorid über einer Kieselgelsäule chromatographiert, wobei die so erhaltene zweite von insgesamt vier Fraktionen das Produkt in angereicherter Form enthält. Eine weitere Aufreinigung gestaltet sich jedoch als schwierig, da bei der Säulenchromatographie das gewünschte Produkt weiterreagiert.

MS (70 eV): m/z (%) = 237 (4) $[M^+ + 1]$, 236 (17) $[M^+]$, 200 (19), 143 (15), 137 (14), 124 (13), 110 (43), 109 (15), 96 (10), 95 (18), 87 (39), 82 (15), 81 (18), 74 (100), 69 (13), 67 (11), 57 (15), 55 (27), 43 (30), 42 (10), 41 (42).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.88 (t, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.13 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CR}_3$), 1.27 (s, 16 H, 7 CH_2), 2.46 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CR}_3$), 2.60 (t, 4 H, N-CH_2), 5.88 (d, 1 H, C=CH-CR_3), 6.68 (d, 1 H, O=C-CH=C).

17.3. Versuch zur Synthese von 8-Nonyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (68)

Aus 0.78 g (32 mmol) Magnesiumpulver und 6.6 g (32 mmol) 1-Nonylbromid in 50 ml Diethylether wird das Grignard-Reagens dargestellt und anschließend 5.00 g (29.0 mmol) 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal in 50 ml Diethylether über den Zeitraum von etwa einer Stunde zugetropft. Der Grignardansatz wird noch zwei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben. Die wässrige Lösung wird mehrmals mit Diethylether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausb. 4.20 g Ausgangsprodukt 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.02 (t, 4 H, β -Keto-H), 2.52 (t, 4 H, α -Keto-H), 4.04 (s, 4 H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$).

18. Darstellung von Perylenfarbstoffen

18.1. Reduktion von Perylendisulfanen

18.1.1. N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid¹¹⁰ (70)

5.00 g (6.62 mmol) N,N'-Bis-(1-hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid werden 50 ml *tert*-Butylalkohol unter Erwärmen gelöst, anschließend mit 1.50 g (26.2 mmol) 85prozentigem pulverisiertem Kaliumhydroxid versetzt und ca. 20 min bei 100 °C gerührt. Durch Zugabe einer Mischung aus 50 ml Salzsäure und 50 ml Eisessig wird die Verseifung abgebrochen. Der rote Farbstoff wird abgesaugt, mehrmals mit destilliertem Wasser gewaschen. Anschließend wird der Farbstoff zweimal mit je 150 ml 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung gekocht, und nochmals mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Nacht bei 100°C wird das Rohprodukt zuerst mit Chloroform über Kieselgel chromatographiert (Säule 4•80 cm), wobei das nicht umgesetzte Bisimid als erste Bande, und danach das entsprechende Lactamimid als violette Bande eluiert wird. Mit der Laufmittelmischung Chloroform/Eisessig (10:1) erhält man das Produkt als dunkelrote, fluoreszierende Bande, die zur weiteren Reinigung anschließend noch mit dem Gemisch Chloroform/Aceton (15:1) über einer Kieselgelsäule chromatographiert wird. Der nach dem Einengen im Rotationsverdampfer erhaltene rote Farbstoff wird anschließend bei 100°C getrocknet.

Ausb. 2.15 g (57 %) nach chromatographischer Reinigung als rotes Pulver.

Schmp. 330 °C.

R_f (SiO₂ / CHCl₃ / Aceton 15 : 1) = 0.65.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm⁻¹ m, 2928 m, 2857 m, 1771 s, 1733 s, 1701 s, 1660 s, 1618 w, 1595 m, 1579 m, 1406 m, 1357 m, 1321 s, 1268 w, 1250 m, 1125 w, 1025 m, 739 s.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81 (t, 6 H, 2 CH₃), 1.25 (m_c, 16 H, 8 CH₂), 1.85 (m_c, 2 H, **a**-CH₂), 2.21 (m_c, 2 H, α -CH₂), 5.16 (m_c, H, CH), 8.68 (m_c, 8 H, Perylen-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 574 (22) [M⁺+1], 573 (53) [M⁺], 393 (23), 392 (64), 391 (100) [M⁺-C₁₃H₂₆], 374 (7), 346 (10), 319 (8).

18.1.2. Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-2-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan¹¹⁰ (71)

0.20 g (0.35 mmol) N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid werden mit 0.08 ml (0.72 mmol) 2-Aminothiophenol und 0.10 g Zinkacetatdihydrat als Katalysator zwei Stunden bei 160 °C in 4.00 g Imidazol gerührt. Die Lösung wird noch warm in wenig Ethanol aufgenommen und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Nach halbstündigem Rühren wird das rot gefärbte Rohprodukt abgesaugt, mit destilliertem Wasser gewaschen und mit 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht, und noch einmal gewaschen. Nach dem Trocknen über Nacht im Trockenschrank bei 100°C wird das Produkt mit dem Laufmittel Chloroform / Aceton (15 : 1) über aktiviertem Aluminiumoxid (3 % Wasser) chromatographiert (4•23 cm Säule).

Ausb. 0.23 g (97 %) Rohprodukt als rotes Pulver.

R_f (SiO₂ / CHCl₃ / Aceton 15 : 1) = 0.40.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954 cm⁻¹ m, 2927 m, 2856 m, 1713 s, 1698 s, 1658 s, 1594 s, 1579 m, 1468 m, 1434 m, 1405 m, 1343 s, 1254 m, 1199 w, 1176 m, 853 w, 811 m, 746 m, 635 m.

MS (70 eV): m/z (%) = 681 (19) $[M^+/2+1]$, 680 (41) $[M^+/2]$, 664 (10), 663 (21), 649 (5), 648 (23), 647 (51) $[M^+/2-SH^+]$, 500 (8), 499 (21) $[M^+/2-C_{13}H_{26}]$, 498 (10), 483 (9), 482 (25), 481 (42), 467(7), 466 (35), 465 (100), 455 (5), 454 (12), 453 (20), 392 (8), 391 (14), 125 (10).

18.1.3. Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(eth-2-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxi-diimidyl]-disulfan¹¹⁰ (73)

0.20 g (0.35 mmol) N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid werden mit 0.080 g (0.70 mmol) Cysteaminiumchlorid zwei Stunden bei 160 °C in 4.0 g Imidazol unter Argonatmosphäre gerührt. Die Lösung wird in wenig Ethanol aufgenommen und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Das hellrot gefärbte Rohprodukt wird abgesaugt, mit zehnpromzentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht und mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100 °C wird das Produkt mit dem Laufmittel Chloroform/Ethanol (10 : 1) über aktiviertes Aluminiumoxid (mit drei Gewichtsprozent Wasser angerührt), dann über Kieselgel mit Chloroform/Aceton (15 : 1) chromatographiert (4•23 cm Säule), wobei man die Substanz als rote Bande erhält.

Ausb. 0.18 g (81 %) Rohprodukt als rotes Pulver.

R_f (SiO₂ / CHCl₃ / Aceton 15 : 1) = 0.33.

Schmp. > 355 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954 cm⁻¹ m, 2927 m, 2856 m, 1698 s, 1660 s, 1595 s, 1579 m, 1437 m, 1405 m, 1379 m, 1339 s, 1260 m, 1248 m, 1176 m, 1164 m, 1109 m, 811 m, 745 m.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81 (t, 12H, 4CH₃), 1.26 (m_c, 32H, 16CH₂), 1.87 (m_c, 4H, 2 **a**-CH₂), 2.23 (m_c, 4H, 2 **a**-CH₂), 3.21 (t, 4H, J₃ = 7.1 Hz, S-CH₂), 4.59 (t, 4H, J₃ = 7.1 Hz, N-CH₂), 5.17 (m_c, 2H, 2CH), 8.44 (m_c, 12H, Aryl-H), 8.55 (d, 4H, Aryl-H) (16H, Perylen-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 634 (11) $[M^+/2+2]$, 633 (34) $[M^+/2+1]$, 632 (76) $[M^+/2]$, 615 (8), 573 (7), 572 (8), 453 (6), 452 (20), 451 (54), 450 (44) $[M^+/2-C_{13}H_{26}]$, 418 (9), 417 (8), 416 (7), 403 (8), 392 (18), 391 (71), 390 (100) $[C_{24}H_{10}N_2O_4^+]$, 373 (9), 346 (6), 345 (9), 69 (8), 55 (11).

18.1.4. Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetra-carboxidiimidyl]-disulfan¹¹⁰ (74)

0.25 g (0.44 mmol) N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid werden mit 0.90 g (0.72 mmol) 4-Aminothiophenol und 0.10 g Zinkacetatdihydrat (als Katalysator) zwei Stunden bei 160 °C in 4.00 g Imidazol gerührt. Die Lösung wird noch warm in wenig Ethanol aufgenommen und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Nach halbstündigem Rühren wird das rot gefärbte Rohprodukt abgesaugt, mit 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht, und mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Nacht im Trockenschrank bei 100 °C wird das Produkt mit dem Laufmittel Chloroform über aktiviertes Aluminiumoxid (3 Gew.-% Wasser) chromatographiert (4•23 cm Säule). Die zweite Fraktion wird dabei eluiert und sodann mit Chloroform / Aceton (15 : 1) auf einer 4•60 cm Säule über Kieselgel chromatographiert.

Ausb. 0.23 g (54 %) nach Aufreinigung als rotes Pulver.

R_f (SiO₂/Chloroform/Aceton 15:1) = 0.66.

Schmp. > 355 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2953 cm⁻¹ m, 2927 m, 2855 m, 1711 s, 1699 s, 1660 s, 1614 m, 1594 s, 1579 m, 1490 m, 1433 m, 1405 m, 1341 s, 1253 m, 1198 m, 1175 m, 852 m, 840 m, 811 m, 746 m.

UV (CHCl₃): λ_{\max} (ε) = 369 nm (9880), 431 sh (11670), 460 (37940), 491 (102300), 528 (169700).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (t, 12 H, 4 CH₃), 1.30 (m, 32 H, 16 CH₂), 1.87 (m, 4 H, 2 **a**-CH₂), 2.22 (m, 4 H, 2 **a**-CH₂), 5.16 (m, 2 H, 2 CH), 7.36 (d, 4 H, Phenyl-H), 7.70 (d, 4 H, Phenyl-H), 8.47 (m, 12 H, Aryl-H), 8.62 (d, 4 H, Aryl-H) (16 H, Perylen-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 681 (14) [M⁺/2+1], 680 (30) [M⁺/2], 663 (5), 501 (7), 500 (25), 499 (69), 498 (100) [M⁺/2-C₁₃H₂₆], 497 (9), 373 (19), 55 (5).

18.1.5. N-(1-Hexylheptyl)-N'-(2-acetylthioethyl)-perylene-3,4:9,10-tetra-carboxidiimid (75)

0.1 g (0.1 mmol) Bis-[N'-(1-hexylheptyl)-N'-(eth-2-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid]-disulfan in 25 ml Chloroform und 50 ml Eisessig werden mit 0.50 g (7.7 mmol) Zinkpulver innerhalb von fünf Stunden portionsweise versetzt, und unter Argon drei Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wird nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels mit dem Rotationsverdampfer und Auswaschen des Produktes mit heißem Wasser auf einer Kieselgelsäule Chloroform/Aceton (15:1) chromatographiert, wobei neben vielen Nebenbanden mindestens vier Hauptbanden entstehen. Diese verschmieren über die ganze Säule, so dass eine Trennung hier nicht gelang.

Ausb. 0.05 g Rohprodukt bezogen auf **75** als dunkelrotes Pulver.

R_f (SiO₂/Chloroform/Aceton 15:1) = 0.57 – 0.87.

18.1.6. N-(1-Hexylheptyl)-N'-(4-acetylthiophenyl)-perylene-3,4:9,10-tetra-carboxidiimid (76)

0.1 g (0.1 mmol) Bis-[N'-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid]-disulfan werden mit 1.00 g Devardascher Legierung 24 Stunden lang in 100 ml

Chloroform, 50 ml Eisessig und 50 ml Essigsäureanhydrid unter Argon rückflussgeköcht. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und Trocknen des Produktes bei 100 °C im Trockenschrank wurde mit dem Laufmittelgemisch Chloroform/Aceton (15 : 1) auf einem Chromatotron chromatographiert, wobei die zweite so erhaltene dunkelrote Bande anschließend noch mit Chloroform/Ethanol (1 : 1) extrahiert wird, in welchem es im Gegensatz zu einigen Verunreinigungen recht gut löslich ist.

Ausb. 0.05 g (94 %) Rohprodukt als dunkelrotes Pulver.

R_f (SiO₂/CHCl₃/Aceton 15:1) = 0.80.

MS (70 eV): m/z (%) = 723 (8) [M⁺+1], 722 (16) [M⁺], 710 (23), 681 (11), 680 (31), 672 (16), 668 (21), 499 (48), 498 (100) [M⁺-C₁₃H₂₆], 484 (13), 390 (16), 373 (12), 363 (13), 149 (12), 55 (5).

18.1.7. Versuch zur Synthese von Oktadekanyldisulfanyl-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid] (77)

0.09 g (0.07 mmol) Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetra-carboxidiimidyl]-disulfan und 0.38 g (0.13 mmol) Oktadekan-1-thiol werden in 25 ml Chloroform gelöst und portionsweise mit 0.40 g (0.61 mmol) Zinkpulver versetzt und zwei Stunden lang in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 24 Stunden lang durch ein Glasrohr Luft durch die Reaktionslösung geblasen. Dünnschichtchromatographische Inspektion mit dem Laufmittel Chloroform auf Kieselgel ergab keine Umsetzung, massenspektroskopisch konnten nur Spuren des gewünschten Produktes gefunden werden (< 1 %).

18.1.8. Versuch zur Synthese von Ammoniumchlorethylidisulfanyl-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid] (78)

0.11 g (0.08 mmol) Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan und 0.1 g (0.8 mmol) Cysteaminiumchlorid werden in 20 ml Aceton und 20 ml Wasser suspendiert und mit 0.20 g (1.15 mmol) Natriumdithionit versetzt. Nachdem der Ansatz 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt wurde, wurde nach mehrtägigem Rühren an der Luft mit Wasser verdünnt und abfiltriert. Der Rückstand wurde mehrfach mit destilliertem Wasser gewaschen. Die dünnschichtchromatographische Überprüfung ergab jedoch keinen Hinweis auf eine Umsetzung.

18.1.9. Reduktionsversuch von Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan mit Hydrazinhydrat zu 79

Zu einer Lösung von 0.12 g (0.09 mmol) Bis-[N-(1-hexylheptyl)-N'-(phen-4-yl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-disulfan in 5 ml Methylenchlorid wird unter Argon 1 ml Hydrazinhydrat (85proz. in Wasser) in 5 ml Methylenchlorid unter Eiskühlung getropft. Nach 30stündigem Zum Sieden Erhitzen wird mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und dann das Lösungsmittel abgezogen. Auch hier ergab die dünnschichtchromatographische Untersuchung keinen Hinweis auf eine Umsetzung.

18.2. N-(1-Hexylheptyl)-N'-(D-glucyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid (80)

18.2.1. Umsetzung von D-Glucamin mit N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid in Imidazol

0.20 g (0.35 mmol) N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid und 0.19 g (1.1 mmol) 1-Amino-1-deoxysorbitol (D-Glucamin) in 30 ml Glykol und 1.00 g Imidazol werden drei Stunden lang bei 145 °C unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird noch warm in wenig Ethanol aufgenommen und vorsichtig mit 2 N Salzsäure angesäuert. Nach halbstündigem Rühren wird das rot gefärbte

Rohprodukt abgesaugt, mit destilliertem Wasser gewaschen und mit 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht. Nach nochmaligem Waschen wird das Produkt im Vakuum bei etwa 30 °C getrocknet. Bei der Chromatographie einer kleinen Probe auf einer Kieselgelsäule (Laufmittel Chloroform / Ethanol 10 : 1) konnte das Ausgangsprodukt isoliert werden. Das gewünschte Produkt blieb wie zu erwarten auf der Chromatographiesäule hängen, und konnte mit keinem noch so polaren Laufmittel eluiert werden. Die restliche Produktmasse wurde auf einer kleinen Säule mit RP-18 und dem Laufmittel DMSO zeigte, dass auch diese aus mindestens vier weiteren Produkten zusammengesetzt ist. DMSO ist zwar als Laufmittel einigermaßen geeignet, dennoch ist das Produkt nur teilweise in ihm löslich.

Ausb. 0.01 g (4 %) als rotes Pulver.

18.2.2. Umsetzung von *D*-Glucamin mit N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid in Chinolin

0.20 g (0.35 mmol) N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid und 0.19 g (1.1 mmol) 1-Amino-1-deoxysorbitol (*D*-Glucamin) in 10 ml Chinolin werden drei Stunden lang bei 120 °C unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die wie unter 17.2.1. erfolgte Aufarbeitung mit Probecromatographie ergab eine geringere Menge an Ausgangsprodukt, was zu der Annahme führte, dass die Ausbeute höher liegt. Auch die weitere Aufarbeitung auf einer Säule mit RP-18 ergab mehrere Produkte, wobei auch das isolierte Hauptprodukt keine einheitliche Substanz zu sein scheint, wie die Elementaranalyse zeigt.

Ausb. 0.03 g (12 %) als rotes Pulver.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ s, 2954 m, 2926 m, 2856 m, 1770 w, 1697 s, 1655 s, 1595 s, 1578 m, 1507 w, 1439 m, 1405 m, 1380 w, 1344 s, 1251 m, 1173 w, 1126 w, 1106 w, 1024 w, 854 w, 810 m, 747 m.

C₄₃H₄₈N₂O₉ (736.9):	Ber. C 70.08, H 6.58, N 3.80;
C₄₃H₄₈N₂O₉ · 1.5 H₂O (763.9):	Ber. C 67.60, H 6.74, N 3.67;
	Gef. C 67.26, H 6.44, N 3.76.

18.3. Verknüpfung von Perylenfarbstoffen mit Androgenen

18.3.1. 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximidyl)]-benzoesäure (82)

0.40 g (0.70 mmol) N-(1-Hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-imid, 0.29 g (2.1 mmol) 4-Aminobenzoesäure, 0.10 g (0.46 mmol) Zinkacetatdihydrat und 4.00 g Imidazol werden bei einer Ölbadtemperatur von 130 °C zwei Stunden lang umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 200 ml 2 N Salzsäure extrahiert. Anschließend wird die Chloroform-Phase über Aluminiumoxid (Säule 20 · 4 cm) mit Chloroform / Eisessig (10 : 1) filtriert. Das Rohprodukt arbeitet man chromatographisch an Kieselgel mit Chloroform / Eisessig (10 : 1) auf. Zur weiteren Reinigung wird der Farbstoff in Essigsäureethylester suspendiert und auf eine Kieselgelchromatographiesäule mit Essigsäureethylester aufgetragen. Auf diese Weise lässt sich ein uneinheitlicher Vorlauf abtrennen, während das Hauptprodukt ungelöst am Ausgangspunkt verbleibt. Ist der Ablauf annähernd farblos, wechselt man die mobile Phase zu Chloroform / Eisessig (10 : 1), wobei sich das Produkt dabei vollständig auflöst, und auf der Säule als breite Bande zu wandern beginnt. Der Hauptlauf wird vom Laufmittelgemisch befreit, in wenig Chloroform aufgenommen, dann durch eine D4-Fritte abfiltriert und anschließend 24 Stunden lang bei 90 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausb. 0.38 g (78 %) als rotes Pulver.

Schmp. > 350 °C.

R_f (SiO₂ / CHCl₃ / HOAc / 10 : 1) = 0.70.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm⁻¹ m, 2926 m, 2856 m, 1709 s, 1702 s, 1698 s, 1658 s, 1618 w, 1594 s, 1579 m, 1509 w, 1460 w, 1434 w, 1405 m, 1343 s, 1254 m, 1199 w, 1176 m, 1122 w, 1108 w, 1020 w, 968 w, 852 m, 811 s, 801 w, 796 w, 767 m, 745 m.

¹H NMR

(d₆-DMSO/ 90 °C): δ = 0.82 (t, 6 H, 2 CH₃), 1.26 (m_c, 16 H, 8 CH₂), 1.88 (m_c, 2 H, 2 α -CH₂), 2.16 (m_c, 2 H, 2 α -CH₂), 5.00 (m_c, 1 H, N-CH), 7.55 (d, 2 H, Aromaten-H), 7.70 (m, 2 H, Aromaten-H), 8.00 –8.30 (m_c, 8 H, Perylen-H).

UV (CHCl₃): λ_{\max} = 527 nm, 490, 460.

MS (70 eV): m/z (%) = 693 (10) [M⁺+1], 692 (20) [M⁺], 675 (4) [M⁺ - OH], 523 (4), 513 (4), 512 (22), 511 (67), 510 (100) [M⁺ - C₁₃H₂₆], 509 (12), 466 (5) [M⁺ - C₁₃H₂₆ - CO₂], 465 (6) [M⁺ - C₁₃H₂₆ - CO₂H], 421 (4), 373 (4), 69 (6), 57 (4), 56 (4), 55 (13), 45 (5), 44 (24), 43 (9), 41 (10).

18.3.2. Veresterung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximidy-)]-benzoesäure mit Dihydrotestosteron

0.10 g (0.14 mmol) 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximidy-)]benzoesäure und 0.05 g (0.17 mmol) Dihydrotestosteron werden mit 0.03 g (0.15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 2 mg des Katalysators 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 50 ml Methylenchlorid 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und besteht laut spektroskopischer Analyse im wesentlichen aus dem in der Reaktion entstandenem hellroten Hauptprodukt 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximidy-)]benzoesäure-cyclohexylamid (**84**). Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene dunkelrote Farbstoff wird über einer Kieselgelsäule mit dem Laufmittelgemisch Chloroform/Ethanol (10:1) chromatographiert, und der nach Abtrennen des Vorlaufs erhaltene Farbstoff noch einmal der Chromatographie unterworfen.

Dabei kann als erste Bande das gewünschte Produkt **83** als dunkelroter Farbstoff in geringer Ausbeute eluiert werden.

Ausb. 0.03 g (22 %) als dunkelroter Farbstoff.

MS (70 eV): m/z (%) = 964 (1) $[M^+]$, 782 (2) $[M^+ - C_{13}H_{26}]$, 722 (5), 721 (17), 720 (35), 703 (5), 675 (4) $[M^+ - DHT]$, 540 (19), 539 (60), 538 (100), 537 (5), 511 (5), 510 (5), 493 (9) $[M^+ - C_{13}H_{26} - DHT]$, 466 (6), 465 (6), 373 (8).

C₆₃H₆₈N₂O₇ (965.3): Ber. C 78.38, H 7.12, N 2.90;
Gef. C 76.33, H 7.45, N 2.89.

Als zweite Bande erhält man das mengenmäßig stark überwiegende Hauptprodukt 4[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximidy-)]-benzoesäure-cyclohexylamid (**84**) als hellroten Farbstoff.

Ausb. 0.08 g (72 %) als hellroter Farbstoff.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ s, 2929 s, 2856 m, 1699 s, 1658 s, 1594 s, 1579 m, 1507 m, 1453 w, 1434 w, 1405 m, 1343 s, 1176 m, 1125 w, 1108 w, 967 w, 893 m, 851 w, 812 m, 747 m.

UV (CHCl₃): λ_{\max} = 525 nm, 490, 460, 432 sh.

Fluoreszenz (CHCl₃): λ_{\max} = 624 nm sh, 576, 534.

MS (70 eV): m/z (%) = 775 (11) $[M^+ + 1]$, 774 (38) $[M^+]$, 773 (68), 757 (7), 756 (13), 693 (10), 675 (13), 594 (10), 593 (37), 592 (80) $[M^+ - C_{13}H_{26}]$, 591 (60), 511 (30), 510 (90), 509 (100), 508 (10), 494 (13), 493 (37), 467 (15), 466 (22), 465 (17), 374 (11), 373 (41), 345 (10), 247 (12).

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Ber. 773.3829;
Gef. 773.3816.

C₅₀H₅₁N₃O₅ (747.0): Ber. C 77.59, H 6.64, N 5.43;
Gef. C 76.33, H 7.45, N 4.23.

**18.4. N,N'-Bis(1-hexylheptyl-)benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-
2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-hydrazid (85b)**

0.17 g (0.20 mmol) N,N'-Bis(1-hexylheptyl-)benzo[ghi]perylene-2,3,8,9,11,12-hexacarbonsäure-2,3:8,9-bis(dicarboximid)-11,12-anhydrid und 4 ml 80 prozentiges Hydrazinhydrat werden 24 Stunden lang im Autoklaven auf 125 °C erhitzt. Die so erhaltene schwarze, in

Lösung grünlichgelbe Festsubstanz wird mit destilliertem Wasser gewaschen, abfiltriert und bei 100 °C getrocknet.

Ausb. 0.17 g (98 %) als schwarzer Feststoff.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3406 cm⁻¹ m, 3204 m, 2955 s, 2927 s, 2857 s, 1774 w, 1703 s, 1661 s, 1624 m, 1598 s, 1521 m, 1458 m, 1414 m, 1364 m, 1354 m, 1317 s, 1259 m, 1146 m, 1120 m, 1061 w, 945 w, 847 m, 812 m, 764 m, 749 m, 725 w, 658 w, 608 w, 568 w, 530 w.

MS (70 eV): m/z (%) = 864 (8) [M⁺+1], 863 (15) [M⁺], 682 (26), 681 (59) [M⁺ - C₁₃H₂₆], 680 (20), 666 (12), 500 (38), 499 (100), 498 (91), 485 (10), 484 (23), 483 (17), 182 (19), 180 (17), 97 (22), 96 (11), 95 (10), 84 (16), 83 (33), 82 (13), 81 (19), 71 (18), 70 (30), 69 (60), 68 (10), 67 (42), 57 (24), 56 (34), 55 (75), 54 (15), 44 (10), 43 (26), 42 (15), 41 (37).

18.5. Synthese eines tetrachromophoren Perylenfarbstoffes

18.5.1. Tetraphenylmethan (86)

Eine Lösung von 25.0 g (74.5 mmol) 4-(Triphenylmethyl)-anilin in 250 ml Ethanol und 30 ml konz. Schwefelsäure wird mit Eis / Kochsalz-Mischung auf etwa $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, und unter starkem Rühren werden 20.0 g (171 mmol) Isopentylnitrit zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere Stunde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann werden 50 ml 50prozentiger Phosphinsäure zugegeben, und das ganze zum Sieden erhitzt. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt, aus Ethanol / Dioxan (1 : 1) umkristallisiert und bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Trockenschrank getrocknet.

Ausb. 21.0 g (88 %) farblose Kristalle.

Schmp. $280\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹²¹ 281 – 282 $^{\circ}\text{C}$).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 s, 3085 m, 3057 m, 3030 m, 2925 m, 2854 m, 1594 m, 1492 s, 1450 m, 1442 s, 1183 m, 1082 m, 1036 m, 1002 m, 891 w, 845 w, 766 s, 751 s, 702 s, 634 s, 525 m, 492 m.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.13 – 7.33 (m_c , 20 H, Aromaten-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 321 (8) [$M^+ + 1$], 320 (33) [M^+], 244 (17), 243 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_5^+$], 241 (5), 166 (6), 165 (30).

18.5.2. Tetra-(4-nitrophenyl)-methan (87)

Bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden in 150 ml rauchende Salpetersäure unter starkem Rühren 20.5 g (64.0 mmol) Tetraphenylmethan über den Zeitraum von einer halben Stunde portionsweise zugegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion werden noch 50 ml Essigsäureanhydrid und 100 ml Eisessig zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, und der Ansatz dann mit weiteren 200 ml Eisessig verdünnt. Der dabei auftretende gelbe

Niederschlag wird abgesaugt, mehrfach mit viel Eisessig / Methanol (1 : 1) gewaschen und viermal aus Dimethylformamid, in welchem es sich gut in der Wärme löst, umkristallisiert, und abschließend bei 90 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Substanz wird mit zunehmender Anzahl an Umkristallisationsschritten heller, und ist am Schluss nur noch ganz leicht beige gefärbt.

Ausb. 13.7 g (43 %) leicht beige gefärbte Kristalle.

Schmp. 337 °C (Lit.¹²¹ 337 – 338 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 s, 3110 m, 3080 m, 2930 m, 2855 m, 1671 m, 1605 s, 1592 s, 1519 s, 1492 m, 1412 m, 1386 m, 1350 s, 1299 m, 1111 m, 1013 m, 840 s, 758 m, 745 s, 712 s, 532 m, 490 m.

¹H-NMR

(d6-DMSO): δ = 7.58 (³J = 9.29 Hz, d, 8 H, Aromaten-H), 8.21 (³J = 9.29 Hz, d, 8 H, Aromaten-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 501 (9) [M⁺+1], 500 (32) [M⁺], 470 (7), 379 (18), 378 (100) [M⁺ - C₆H₄NO₂⁺], 348 (9), 332 (6), 239 (11), 228 (12).

18.5.3. Synthese von Tetra-(4-aminophenyl-)methan (88)

18.5.3.1. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl-)methan mit Titan(III)chlorid in Salzsäure

Eine Suspension von 1.0 g (2.0 mmol) Tetra-(4-nitrophenyl-)methan in 15 ml Wasser und 15 ml Eisessig werden mit 16.4 g (16.0 mmol) einer 15prozentigen Lösung von Titan(III)chlorid in 6 N Salzsäure zwei Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Es wird noch heiß vom ausgefallenen Titandioxid, welches mehrmals mit warmen Eisessig ausgewaschen wird, abgesaugt und das Lösungsmittel abgezogen. Nach dem Trocknen bei 100 °C wird das Produkt mehrmals aus Methanol / Wasser (1 : 1) umkristallisiert, wobei es

farblos wird. Das gewünschte Produkt konnte aber nur in geringer Menge massenspektroskopisch nachgewiesen werden. Das Hauptprodukt ist wiederum das eingesetzte Ausgangsprodukt Tetra-(4-nitrophenyl-)methan.

Ausb. 0.37 g farblose Kristalle.

Schmp. ab 319 °C Zersetzung.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 s, 3396 s, 3351 s, 3214 m, 3025 m, 1621 s, 1581 m, 1508 s, 1428 w, 1273 s, 1183 s, 1131 w, 1015 m, 942 w, 828 s, 814 s, 578 s, 514 m.

18.5.3.2. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl-)methan mit Eisen in Eisessig

1.0 g (2.0 mmol) Tetra-(4-nitrophenyl-)methan wird in 50 ml Eisessig suspendiert, und zum Sieden erwärmt, wobei über einen Zeitraum von drei Stunden in kleinen Portionen 1.34 g (24.0 mmol) Eisenpulver zugegeben wird. Es wird von einer gelbbraunen Festsubstanz abgesaugt und das Lösungsmittel abgezogen. Dieser Feststoff ergibt nach spektroskopischer Betrachtung keinen Hinweis auf das gewünschte Produkt, er enthält jedoch noch einen großen Anteil an Edukt. Ebenso konnte das Produkt nicht in dem nach dem Abziehen des Eisessigs erhaltenen öligen Rückstand nachgewiesen werden.

Ausb. 6.25 g brauner Feststoff (Eisenacetat), 1.12 g ölicher Rückstand.

18.5.3.3. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl-)methan mit Zinn(II)chlorid in Ethanol

1.0 g (2.0 mmol) Tetra-(4-nitrophenyl-)methan wird in 20 ml Ethanol suspendiert und mit 9.00 g (39.9 mmol) Zinn(II)chlorid versetzt. Der Ansatz wird zwei Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und im Anschluss auf Eis gegeben. Nach dem Absaugen des farblosen Feststoffs, der als Zinn(II)chloriddihydrat identifiziert werden kann, macht man mit fünfprozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisch und extrahiert mit Essigester,

der über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend abgezogen wird. Der so erhaltene lilabraune Feststoff enthält zwar, wie massenspektroskopisch festgestellt werden konnte, einen, wenn auch sehr kleinen, Anteil an gewünschtem Amin, die weitere Aufreinigung gestaltet sich aber als äußerst schwierig, und wird, wegen des geringen Anteils an Produkt, abgebrochen.

18.5.3.4. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl)-methan mit Palladium / Kohlenstoff und Hydrazinhydrat in Ethanol

1.0 g (2.0 mmol) Tetra-(4-nitrophenyl)-methan wird in 10 ml Ethanol suspendiert und mit 0.3 g (6 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man erwärmt auf etwa 40 °C und gibt über einen

Zeitraum von zwei Stunden portionsweise 1.0 g eines zehnprozentigen Palladium / Kohlenstoff-Katalysators zu und erwärmt noch eine Stunde lang zum Sieden. Es wird heiß vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der so erhaltene Rückstand besteht jedoch ausschließlich aus dem Edukt.

18.5.3.5. Umsetzung von Tetra-(4-nitrophenyl)-methan mit Raney-Nickel und Hydrazinhydrat in THF

1.5 g (3.0 mmol) Tetra-(4-nitrophenyl)-methan, 1.88 g (37.5 mmol) Hydrazinhydrat und etwa 10.0 g Raney-Nickel in 200 ml Tetrahydrofuran werden drei Stunden lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Absaugen des restlichen Raney-Nickels, welches zweimal mit warmen Ethanol nachgewaschen wird, erhält man eine leicht beige gefärbte Substanz, welche zweimal aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausb. 0.52 g (46 %) leicht beige gefärbte Kristalle.

Schmp. ab 318 °C Zersetzung (Lit.¹²¹ 319 – 320 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 s, 3396 s, 3351 s, 3214 m, 3025 m, 1621 s, 1581 m, 1508 s, 1428 w, 1273 s, 1183 s, 1131 w, 1015 m, 942 w, 828 s, 814 s, 578 s, 514 m.

¹H-NMR

(d₆-Aceton): δ = 4.43 (s, 8 H, NH₂), 6.53 (³J = 8.5 Hz, d, 8 H, Aromaten-H), 6.86 (³J = 8.5 Hz, d, 8 H, Aromaten-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 381 (12) [M⁺+1], 380 (43) [M⁺], 289 (23), 288 (100) [M⁺-C₆H₄NH₂⁺], 196 (10), 195 (14) [M⁺-2 C₆H₄NH₂⁺], 190 (5).

18.5.4. Tetra-(4-formylaminophenyl-)methan (89)

0.40 g (1.05 mmol) Tetra-(4-aminophenyl-)methan werden in 10 ml wasserfreier konzentrierter Ameisensäure vier Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 20 ml Diethylether und stehen lassen des Ansatzes im Kühlschrank fällt ein brauner Feststoff aus, der abgesaugt und bei 100 °C im Trockenschrank getrocknet wird. Die Umkristallisierung aus DMF führt dabei zu einer leichten Aufhellung der Substanz.

Ausb. 0.17 g (33 %) Rohprodukt als hellbraune Kristalle.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 s, 3267 s, 3190 m, 3105 m, 3053 m, 2888 w, 1677 s, 1604 s, 1533 s, 1513 s, 1405 m, 1319 m, 1296 m, 1256 w, 1192 m, 1018 w, 822 m, 768 m.

MS (70 eV): m/z (%) = 492 (8) [M⁺], 465 (8), 464 (28) [M⁺-CO], 462 (8), 436 (12) [M⁺-2 CO], 408 (2) [M⁺-3 CO], 373 (14), 372 (56) [M⁺-C₆H₅-NH-CHO], 370 (10), 345 (26), 344 (100), 343 (6), 342 (20), 317 (10), 316 (35), 314 (5), 252 (3) [M⁺- 2 C₆H₅-NH-CHO], 224 (5), 196 (6), 195 (18), 180 (6), 44 (17).

C₂₉H₂₄N₄O₄ (492.6): Ber. C 70.71, H 4.92, N 11.38;

C₂₉H₂₄N₄O₄ · H₂O (510.6): Ber. C 68.21, H 5.14, N 10.98;

Gef. C 68.83, H 5.27, N 10.83.

18.5.5. Synthese von Tetrakis-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-(4-phenyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimidyl]-methan (90)

18.5.5.1. Verknüpfung von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Tetra-(4-aminophenyl)-methan

0.27 g (0.46 mmol) N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid und 0.04 g (0.1 mmol) Tetra-(4-aminophenyl)-methan werden mit 0.10 g Zinkacetatdihydrat als Katalysator in 3.5 g Imidazol drei Stunden lang auf 140 °C erhitzt. Die Lösung wird noch warm in wenig Ethanol aufgenommen und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Nach halbstündigem Rühren wird das Rohprodukt abgesaugt, zweimal mit 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht und mehrmals mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Nacht im Trockenschrank bei 100 °C wird das Produkt mit dem Laufmittel Chloroform / Aceton (20 : 1) zunächst über aktiviertem Aluminiumoxid (3 % Wasser), dann über Kieselgel chromatographiert (4•23 cm Säule). Anschließend wird der Farbstoff noch mit Essigester / Petrolether (1 : 1) drei Tage lang extraktiv umkristallisiert, wobei eine über die ganze Säule schmierende Verunreinigung abgetrennt werden konnte. Der so erhaltene rote Farbstoff wird dann zur weiteren Reinigung über einer Kieselgelsäule mit Chloroform / Ethanol (20 : 1) flashchromatographiert, anschließend in wenig Chloroform aufgenommen und durch eine D5-Fritte filtriert, da er noch mit fein verteiltem Kieselgel verunreinigt ist.

Ausb. 0.30 g (25 %) Rohprodukt als roter Farbstoff.

Schmp. > 350 °C.

R_f (SiO₂ / CHCl₃ / Aceton 20 : 1) = 0.20.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 m, 2952 m, 2926 m, 2855 m, 1712 s, 1699 s, 1659 s, 1594 s, 1579 m, 1505 m, 1457 w, 1427 m, 1406 m, 1341 s, 1252 m, 1154 m, 1137 w, 1123 w, 1107 w, 1020 w, 965 w, 853 w, 811 m, 794 w, 747 m, 500 w.

UV (CHCl₃): λ_{max} (ϵ) = 528 nm (380900), 491 (213000), 460 (75000), 434 sh (22100).

Fluoreszenz (CHCl₃): λ_{max} = 624 nm sh, 576, 534.

Fluoreszenzquantenausbeute: 100 % bezogen auf den Standard N,N'-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (t, 24 H, 8 CH₃), 1.27 (m_c, 64 H, 32 CH₂), 1.94 (m_c, 8 H, 4 **a**-CH₂), 2.27 (m_c, 8 H, 4 **a**-CH₂), 5.16 (p, 4 H, 4 CH), 7.52 (d, 8 H, Aromaten-H), 7.67 (d, 8 H, Aromaten-H), 8.30 (m_c, 16 H, Perylen-Aryl-H), 8.55 (m_c, 16 H, Perylen-Aryl-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.1 (8 C, CH₃), 22.6 (8 C, CH₂), 27.1 (8 C, CH₂), 29.3 (8 C, CH₂), 31.8 (8 C, CH₂), 32.4 (8 C, CH₂), 55.0 (4 C, CH), 122.9 (Perylen-C), 123.3 (Perylen-C), 125.9, 128.1, 129.2, 131.3, 132.5, 133.4, 133.8, 134.4, 146.6, 163.2 (16 C, C=O).

MS (70 eV, ESI): m/z (%) = 2629 (8), 2628 (19), 2627 (33), 2626 (49) [M⁺+Na⁺], 2070 (100) [M⁺+Na⁺-1 Chromophor].

C₁₇₃H₁₅₆N₈O₁₆ (2603.2): Ber. C 79.81, H 6.05, N 4.31;
Gef. C 79.05, H 5.95, N 4.23.

18.5.5.2. Verknüpfung von N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximid mit Tetra-(4-formylaminophenyl-)methan

0.20 g (3.5 mmol) N-(Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboxidiimid und 0.09 g (0.2 mmol) Tetra-(4-formylaminophenyl-)methan werden in 4.0 g Imidazol unter Argonatmosphäre vier Stunden lang auf 180 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz in 50 ml Ethanol aufgenommen, mit 2 N Salzsäure versetzt und noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der rote Farbstoff wird abgesaugt, mehrmals mit destilliertem Wasser gewaschen und bei 100 °C getrocknet. Anschließend wird er mit dem Laufmittel Chloroform / Ethanol (10 : 1) über aktiviertem Aluminiumoxid (3 % Wasser) (4•23 cm Säule), dann noch einmal über Kieselgel mit Chloroform / Aceton (15 : 1) chromatographiert.

Ausb. 0.32 g (35 %) Rohprodukt als roter Farbstoff.

R_f (SiO₂ / CHCl₃ / Aceton 15 : 1) = 0.44.

18.6. Synthese eines oktachromophoren Perylenfarbstoffes

18.6.1. Kondensation von Perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-monokaliumsalz mit Tetra-(4-aminophenyl-)methan zu 91

1.06 g (2.36 mmol) Perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-monokaliumsalz und 0.60 g (1.58 mmol) Tetra-(4-aminophenyl-)methan in 30 ml Wasser und 10 ml Tetrahydrofuran werden 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der so erhaltene schwarzrote klumpige Niederschlag wird nach mehrmaligem Aufschlännen in destilliertem Wasser abgesaugt und anschließend mit Ethanol extrahiert. Anschließend wurde die nur in Dimethylsulfoxid einigermaßen lösliche Verbindung über eine kurze Säule mit R-18 funktionalisiertem Kieselgel und Dimethylsulfoxid chromatographiert. Der Hauptteil der Substanz verbleibt dabei auf der Säule und wird nach Abtrennung eines Vorlaufs mit DMSO extrahiert.

Ausb. 1.39 g (34 %) Rohprodukt als rotes Pulver.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3438 m, 2930 w, 1762 s, 1725 s, 1594 s, 1509 m, 1407 w, 1378 m, 1342 w, 1315 m, 1301 m, 1233 m, 1182 w, 1151 m, 1224 w, 1008 s, 940 w, 854 w, 810 m, 766 m, 741 m, 687 w, 612 w, 499 w.

18.6.2. Tetrakis-{N-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarboxidiimid-N'-yl-[perylene-3,4:9,10-N'-(4-phenyl)-dicarboximidy]}-methan (92)

0.20 g (0.11 mmol) Tetrakis-[perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximidy]-(4-phenyl-)]methan werden mit 0.25 g (0.34 mmol) N-(1-Hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-hydrazid-9,10-imid und 4 g Imidazol zwei Stunden lang bei 150 °C gerührt. Der Ansatz wird in wenig warmem Ethanol aufgenommen, mit 2 N Salzsäure angesäuert und abfiltriert. Das Rohprodukt wird zweimal mit zehnprozentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht, wobei das Filtrat intensiv gelbgrün fluoresziert. Nach dem Trocknen bei 100 °C wird der Farbstoff auf Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform / Ethanol (10 : 1) flashchromatographiert. Der violette Farbstoff erweist sich dabei jedoch als von Herrn W. Jona in seiner Dissertation^{119,131} hergestellter Trichromophor, was auf das Vorhandensein nicht unerheblicher Mengen an Perylen-3,4:9,10-tetracarbonsäure-bisanhydrid im unlöslichen Ausgangsprodukt hinweist.

Ausb. 0.18 g (41 %) Rohprodukt als roter Farbstoff.

R_f (SiO₂ / CHCl₃ / EtOH 10 : 1) = 0.77.

Berechnet auf Bis-[(N-1-hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid-)-N'-yl-]perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid):

C₉₈H₇₈N₆O₁₂ (1531.7): Ber. C 76.85, H 5.13, N 5.49;
Gef. C 75.78, H 5.62, N 5.33.

Für einen zweiten Ansatz wird daher zunächst das Edukt Tetrakis-[perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximidyl-(4-phenyl-)]methan in wenig Ethanol aufgeschlämmt, mit 2 N Salzsäure angesäuert und abfiltriert. Im Anschluss daran wird es mit 10prozentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht, abfiltriert und getrocknet. Das dabei anfallende intensiv tannengrün fluoreszierende Filtrat, das von vorhandenem Bis-anhydrid herrührt, wird verworfen. 0.10 g (0.05 mmol) Tetrakis-[perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-carboximidyl-(4-phenyl-)]methan werden dann mit 0.13 g (0.21 mmol) N-(1-Hexyl-heptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-hydrazid-9,10-imid und 4 g Imidazol zwei Stunden lang bei 150 °C gerührt. Der Ansatz wird in wenig warmem Ethanol aufgenommen, mit 2 N Salzsäure angesäuert und abfiltriert. Das Rohprodukt wird zweimal mit zehnprozentiger Kaliumcarbonatlösung ausgekocht, wobei diesmal das Filtrat praktisch nicht fluoresziert. Nach dem Trocknen bei 100 °C wird der Farbstoff auf Kieselgel mit dem Laufmittel Chloroform / Ethanol (10 : 1) flashchromatographiert, wobei das Hauptprodukt als unlöslicher Rückstand auf der Säule verbleibt, während einige Vorbanden abgetrennt werden können.

Ausb. 0.22 g (99 %) hellrotes Pulver.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 s, 2926 m, 2855 m, 1676 s, 1655 s, 1624 s, 1594 s, 1508 s, 1404 m, 1343 m, 1235 m, 1188 m, 1019 w, 811 m, 747 w, 694 w, 528 w.

C₂₆₉H₁₈₈N₁₆O₃₂ (4156.6): Ber. C 77.73, H 4.56, N 5.39;
Gef. C 75.03, H 4.91, N 5.54.

19. Literaturverzeichnis

- 1 W. Thierfelder W. H. Mehnert, D. Laußmann, D. Arndt, H. H. Reinecke, *Bundesgesundheitsblatt* 9/95, 338-341.
- 2 E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding, N. E. Skakkebaek, *Brit. Med. J.* **1992**, 305, 609-613.
- 3 M. Platen, E. Steckham, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1679-1694.
- 4 J. R. Williams, G. M. Sarkisian, *Synthesis* **1974**, 32-33.
- 5 J. C. Craig, D. M. Temple, B. Moore, *Aust. J. Chem.* **1961**, 14, 84-99.
- 6 *Vorschrift Polymerpraktikum*, Versuch 10, Chem. Inst. Univ. München, **1999**.
- 7 O. H. Oldenziel, D. und A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3114-18.
- 8 E. Vowinkel, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 16-22.
- 9 A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4475-4478.
- 10 B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556-557.
- 11 B. Neises, W. Steglich, *Org. Synthesis* **1984**, 63, 183-187.
- 12 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**, 99-100.
- 13 H. B. Henbest, W. R. Jackson, *J. Chem. Soc.* **1962**, 954-959.
- 14 R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863-874.
- 15 M. J. Robins, J. S. Wilson, F. Hansske, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4059-4065.
- 16 K.-C. Luk, C.-C. Wei, *Synthesis* **1988**, 226-227.
- 17 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**, 444-445.
- 18 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**, 35-36.
- 19 E. V. Dehmlow, J. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 95-96.
- 20 L. Gattermann, H. Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers*, 43, Walter de Gruyter Verlag Berlin, 673.
- 21a H. Mori, S. Wada, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, 11, 684-688.
- 21b H. Mori, S. Wada, K. Tsuneda, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, 11, 1409-1413.
- 22 A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2483-2486.
- 23 S. Gabriel, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1887**, 20, 2224-2236.

-
- 24 M. S. Gibson, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 986-996.
- 25 D. Landini, *Synthesis* **1976**, 389-391.
- 26 H. R. Ing, *J. Chem. Soc. A* **1926**, 2348-2351.
- 27 J. W. Ralls, B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4479-4480.
- 28 D. Weiß, V. Gaudig, R. Beckert, *Synthesis* **1992**, 751-752.
- 29 H. J. Ringold, E. Batres, O. Mancera, G. Rosenkranz, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1432-1435.
- 30 L. Gattermann, H. Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers*, 43, Walter de Gruyter Verlag Berlin, 537.
- 31 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**, 280.
- 32 T. Sato, Y. Wakahara, J. Otera, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9773-9782.
- 33 F. Fringuelli, F. Pizzo, A. Taticchi, T. D. J. Halls, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5056-5065.
- 34 C.-T. Lin, T.-C. Chou, *Synthesis* **1988**, 628-630.
- 35 T. V. Lee, J. Taczek, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 759-762.
- 36 H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, 35, 567-607 (594, 597).
- 37 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**, 178-179.
- 38 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**, 454-455.
- 39 P. Courtot, *Bull. Soc. Chim. France II* **1962**, 1493-1494.
- 40 P. Courtot, *Ann. Chim.* **1963**, 8, 197-227.
- 41 M. M. Green, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5190-5198.
- 42 D. J. Humphreys, P. M. Lawrence, C. E. Newall, G. H. Phillips, P. A. Wall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1978**, 24-33.
- 43 J. Beauhaire, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1043-1046.
- 44 N. B. Chapman, J. M. Key, K. J. Togne, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3860-3867.
- 45 H. Langhals, *Dissertation*, Freiburg i. Br., **1974**.
- 46 T. McMurry, H. Brian, E. Martin, *Chem. Ind. (London)* **1975**, 14, 612.
- 47 R. Davis, K. G. Untch, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2985-2987.
- 48 J. D. Slagle, T. T.-S. Huang, B. Franzus, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3526-3530.
- 49 H. Kaufmann, D. K. Fukushima, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1846-1850.

-
- 50 G. V. Rao, C. C. Price, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 205-210.
- 51 A. Yagi, J. Liang, D. K. Fukushima, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 713-718.
- 52 M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, H. Künzer, H. Müller-Starke, *Tetrahedron* **1983**, 39, 961-965.
- 53 M. T. Reetz, J. J. Chatziiosifidis, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1075-1076.
- 54 M. E. Jung, P. L. Ornstein, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1043-1046.
- 55 B. R. Castro, *Org. React.* **1983**, 1-162 (5-8, 63).
- 56 O. H. Oldenziel, D. van Leusen, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3114-3118.
- 57 D. P. Becker, D. L. Flinn, *Synthesis* **1992**, 11, 1080-1082.
- 58 D. J. Callis, N. F. Thomas, D. P. J. Pearson, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4634-4640.
- 59 E. I. Troyanskii, V. V. Mizintsev, A. N. Molokanov, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Bull. Acad. Sci. USSR* **1986**, 35, 2499-2506.
- 60 D. S. Watt, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 707-710.
- 61 E. I. Troyanskii, V. V. Mizintsev, V. V. Samoshin, A. I. Lutsenko, V. A. Svyatkin, G. I. Nikishin, *Bull. Acad. Sci. USSR* **1989**, 38, 294-300.
- 62 M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, **1954**, Prentice-Hall Inc., New York, XXII, 767-785.
- 63 F. J. Weiberth, S. S. Hall, *Org. Chem.* **1987**, 52, 3901-3904.
- 64 A. Fürstner, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 171-197.
- 65 J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1513-1524.
- 66 D. Lenoir, *Synthesis* **1989**, 883-897.
- 67 J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1974, 4708-4709.
- 68 D. Lenoir, *Synthesis* **1977**, 553-554.
- 69 J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 896-897.
- 70a J. E. McMurry, M. G. Silvestri, M. P. Fleming, T. Hoz, M. W. Grayston, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3249-3255.
- 70b J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kees, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3255-3266.
- 71 R. Dams, M. Malinowski, I. Westdorp, H. Y. Geise, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 248-258.
- 72 J. E. McMurry, T. Lectka, J. G. Rico, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3748-3749.

-
- 73 A. L. Baumstark, E. J. H. Bechara, M. J. Semigran, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3265-3266.
- 74 A. Fürstner, R. Csuk, C. Rohrer, H. Weidmann, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1988**, 1729-1735.
- 75 J. E. McMurry, D. D. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1660-1661.
- 76 H. H. Inhoffen, K. Radscheit, U. Stache, V. Koppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 684, 24-37.
- 77 H. H. Inhoffen, K. Radscheit, H. Dettmer, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 692, 66-73.
- 78 H. H. Inhoffen, R. Jonas, H. Krösche, U. Eder, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 694, 19-30.
- 79 H. H. Inhoffen, K.-D. Müller, O. Brendler, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 694, 31-37.
- 80 H. H. Inhoffen, H. Krösche, K. Radscheit, H. Dettmer, W. Rudolph, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 714, 8-23.
- 81 H. H. Inhoffen, H. Liepmann, H. Krösche, O. Stumpf, R. Hüschens, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 714, 24-42.
- 82 H. H. Inhoffen, U. Eder, D. Kopp, O. Brendler, D. Seidelmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 714, 43-56.
- 83 G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318-1330.
- 84 G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1654-1666.
- 85 M. W. Cronyn, J. E. Goodrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3207-4730 (3332).
- 86 M. P. Mertes, A. A. Ramsey, P. E. Hanna, D. D. Miller, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 789-794.
- 87 D. J. Callis N. F. Thomas, D. P. J. Pearson, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4634-4640.
- 88 G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207-222.
- 89 R. L. N. Harris, F. Komitsky, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4765-4775.
- 90 Y. Cham, W. W. Epstein, *Org. Synthesis* **1973**, 53, 48-52.
- 91 W. Sucrow, H. Minas, H. Stegemeyer, P. Geschwinder, H.-R. Murawski, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1985**, 3322-3349.
- 92 D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259-362.
- 93 I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1990**, 101-211.
- 94 O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98-122.

-
- 95 S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400-406.
- 96 D. Carruthers, *Some Modern Methods Of Organic Synthesis*, **3rd Ed.**, Cambridge University Press, **1996**, 184-262 (200, 201).
- 97 G. Stork, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775-1776.
- 98 S. E. Denmark, K. L. Habermas, G. A. Hite, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 168-194 (173, 185).
- 99 P.-Y. Liu, Y.-J. Wu, D. J. Burnell, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 656-664.
- 100 S. Arseniyadis, K. S. Kyler, D. S. Watt, *Org. React.* **1984**, *31*, 1-364.
- 101 M. Kardos, D.R.P. 276357 (14.06.1913), *Friedlaender. Fortschr. der Teerfarbenfabr.* **1917**, *12*, 492-493.
- 102 C. Aubert, J. Fünfschilling, I. Zschokke-Gränacher, H. Langhals, *Fresenius. Z. Anal. Chem.* **1985**, *320*, 361-364.
- 103 R. A. Schwedener, T. Trüb, H. Schott, H. Langhals, *Biochem. Biophys. Acta* **1992**, *1026*, 69-79.
- 104 H. Langhals, D.O.S. 3703495 (05.02.1987), *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 59524s.
- 105 M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard, H. R. Dave, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439-469.
- 106 H. Schott, D. v. Cunov, H. Langhals, *Biochem. Biophys. Acta* **1992**, *1110*, 151-157.
- 107 E. M. Ebeid, S. A. El-Daly, H. Langhals, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 4565-4568.
- 108 H.-G. Lohmannsröben, H. Langhals, *Appl. Phys.* **1989**, *B48*, 449-452.
- 109 H. Langhals, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1980**, *28*, 716-718.
- 110 C. Wagner, *Diplomarbeit*, Univ. München, **1996**.
- 111 A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York **1985**, *91-100*, Fußnote 120, 870.
- 112 N. M. Samarendra, P. Spevak, M. P. Singh, R. G. Micetich, *Synthesis* **1988**, *18*, 575-581.
- 113 S. Sprenger, *Diplomarbeit*, Univ. München, **1983**.
- 114 T. Knott, *Persönliche Mitteilung*, Fa. Nitrochemie, Aschau, **2000**.
- 115 R. Kluge, M. Schulz, S. Liebsch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2957-2976.
- 116 S. Hrycko, P. Morand, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2899-2904.
- 117 D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, *2*, 1574-1585.
- 118 K. Schwetlick et. al., *Organikum*, *20*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**, 66-67.
- 119 W. Jona, *Dissertation*, Chem. Inst. Univ. München, **1997**.

-
- 120 C. C. Wei, E. H. White, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 39, 3559-3562.
- 121 F. A. Neugebauer, H. Fischer, R. Bernhardt, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2389-2394.
- 122 R. Ismael, *Persönliche Mitteilung*, Chem. Inst. Univ. München, **1998**.
- 123 M. Somei, K. Kato, S. Inoue, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **1980**, 28, 2515-2518.
- 124 T.-L. Ho, C. M. Wong, *Synthesis* **1974**, 45.
- 125 W.-K. Xing, Y. Ogata, *J. Organ. Chem.* **1982**, 47, 3577-3581.
- 126 F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 52, 839-842.
- 127 W. Jona, *Dissertation*, Univ. München, **1997**.
- 128 J. Gold, *Dissertation*, Univ. München, **1998**.
- 129 H. Langhals, J. Gold, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1151-1153.
- 130 A. Osuka, H. Shimidzu, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 93-95; A. Osuka, H. Shimidzu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, No. 1-2, 135-137.
- 131 H. Langhals, W. Jona, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 998-1001; H. Langhals, W. Jona, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, No. 7, 952-955.
- 132 Hoechst AG (Erf. E. Spietschka, H. Tröster) D. O. S. 3008420 (05.03.1980) [*Chem. Abstr.* **1982**, 96, P8149h].
- 133 H. Tröster, *Dyes Pigm.* **1983**, 4, 171-177 [*Chem. Abstr.* **1983**, 99, 39794f].
- 134 H. C. Brown, *Organic Syntheses via Boranes*, **1975**, John Wiley & sons, New York, London, Toronto, 81-82, 98-101, 143-145, 178-184.
- 135 A. Weissberger, J. Thiele, *J. Chem. Soc.* **1934**, 148-151.
- 136 H. Zollinger, *Color Chemistry*, 1991, Wiley/VCH, Weinheim, 333-337.
- 137a F. McCapra, I. Beheshti, A. Burford, R. A. Hann, K. A. Zaklika, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 944-946.
- 137b F. McCapra, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 946-948.
- 138 E. H. White, M. M. Bursey, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 940-942.
- 139 M. M. Rauhut, A. M. Semsel, B. G. Roberts, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2431-2436.
- 140 R. B. Brundrett, E. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7497-7502.
- 141 K. Lehmstedt, E. Wirth, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1928**, 61, 2044-2049.
- 142 F. McCapra, D. G. Richardson, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 43, 3167-3172.
- 143 M. M. Rauhut, D. Sheehan, R. A. Clarke, B. G. Roberts, A. M. Semsel, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3587-3592.
- 144 E. H. White, D. F. Roswell, A. C. Dupont, A. A. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5189-5196.

-
- 145a** M. M. Rauhut, L. J. Bollyky, B. G. Roberts, M. Loy, R. H. Whitman, A. V. Iannotta, A. M. Semsel, R. A. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6515-6522.
- 145b** L. J. Bollyky, R. H. Whitman, B. G. Roberts, M. M. Rauhut, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6523-6526.
- 146** S.-S. Tseng, A. G. Mohan, L. G. Haines, L. S. Vizcarra, M. M. Rauhut, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4113-1416.
- 147** H. Langhals, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 4641-4645.
- 148** Model 7924T, Harrison Research, 840 Moana Court, Palo Alto, CA 94306, USA, (U.S. patent no. 4139458) (URL: <http://pw1.netcom.com/ithres/harrisonresearch.html>)
- 149** W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.
- 150** *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie*, Band 8, Vlg. Urban & Schwarzenberg, München – Berlin, **1957**, 644-692.
- 151** A. Butenandt, H. Dannenbaum, *Zeitschr. Physiol. Chem.* **1934**, 229, 192-208.
- 152** K. David, E. Dingemanse, J. Freud, E. Laqueur, *Zeitschr. Physiol. Chem.* **1935**, 230, 281-282.
- 153** A. Butenandt, G. Hanisch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, 68, 1859-1862.
- 154** L. Ruzicka, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta.* **1935**, 18, 1264-1275.
- 155** L. Velluz, G. Nomine, J. Mathieu, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 725-730.
- 156** J. J. Brown, R. H. Lenhard, S. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2183-2187.
- 157** D. D. Evans, D. E. Evans, G. S. Lewis, P. J. Palmer, D. J. Weyell, *J. Chem Soc.* **1963**, 3578-3582.
- 158** B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3435-3443.
- 159** R. Yoneda, S. Harusawa, T. Kurihara, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1827-1832.
- 160** H. Nakata, *Tetrahedron.* **1963**, 19, 1959-1963.
- 161** G. Ohloff, B. Maurer, B. Winter, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 192-217.
- 162** R. E. Marker, E. L. Wittle, B. F. Tullar, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 223-226.
- 163** D. Brett, I. M. Downie, J. B. Lee, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 855-856.
- 164** S. Scheibye, R. Shabana, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* **1982**, 38, 993-1001.
- 165** J. Jiricny, D. M. Orere, C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1487-1492.
- 166** P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 1-28.
- 167** I. Fleming, I. Paterson, *Synthesis* **1979**, 736-738.
- 168** R. G. Weiss, E. I. Snyder, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1627-1632.

-
- 169** E. R. S. Bauer, H. H. D. Meyer, P. Stahlschmidt-Allner, H. Sauerwein, *Analyst*. **1998**, *123*, 2485-2487.
- 170** M. Janot, Q. Khuong-Huu, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. France* **1964**, 1640-1643.
- 171** H. R. Nace, J. L. Pyle, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 81-83.
- 172** W. H. W. Lunn, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2925-2930.
- 173** F. Sondheimer, O. Mancera, M. Urquiza, G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4145-4149.
- 174** R. B. Boar, A. C. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1201-1203.
- 175** M. Yamashita, Y. Takegami, *Synthesis* **1977**, 803.
- 176** H. Reinheckel, R. Gensike, *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 214-224.
- 177** W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 325-335.
- 178** A. T. de B. Andrews, A. D. Boul, G. D. Meakins, M. J. Sledge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1970**, 1052-1055.
- 179** H. Langhals, *Heterocycles* **1995**, *40*, 477-500.
- 180** E. C. Horning, M. G. Horning, D. I. Carroll, I. Dzidic, R. N. Stillwell, *Anal. Chem.* **1973**, *45*, 936-943.
- 181** W. Neudert, H. Roepke, *Steroid-Spektrenatlas Berlin* **1965**, Nr. 9.
- 182** R. E. Gawley, *Synthesis* **1976**, 777-794.
- 183** N. L. Allinger, M. A. DaRooge, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4561-4567.

Anhang

Röntgenstruktur von 3-Oxo-5a-androstan-17-O-phenyl-b-thioameisensäureester (16)

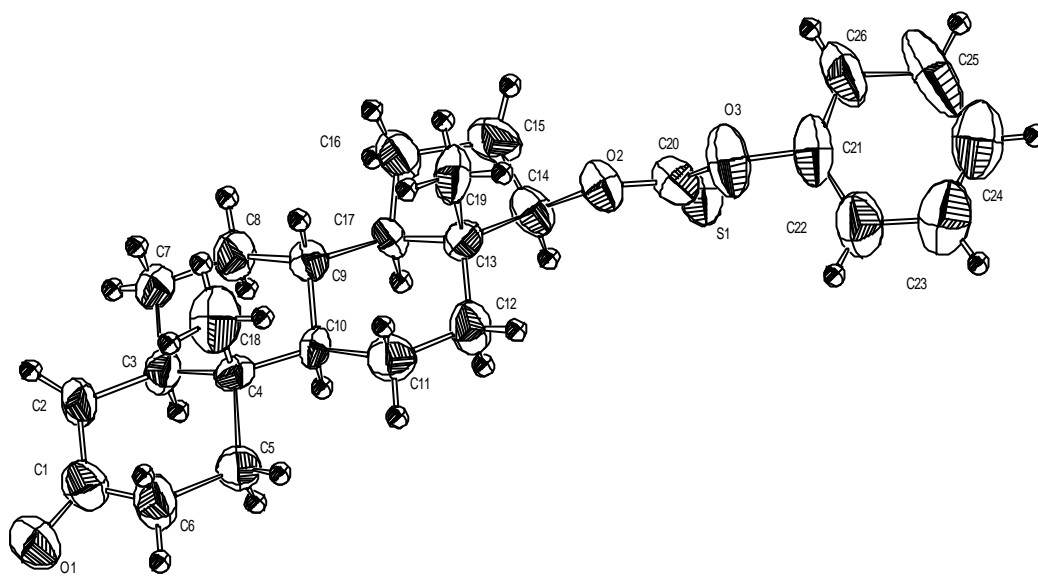


Abb. 20a: Röntgenstruktur von 3-Oxo-5a-androstan-17-O-phenyl**b**-thioameisensäure-
ester (16)

Molekülformel:	$C_{26}H_{33}O_3S$		
Molekulargewicht [g/mol]:	425.58		
Messtemperatur [°C]:	21		
Farbe, Habitus:	farblos, Platte		
Kristallgröße [mm]:	0.10 x 0.20 x 0.57		
Kristallsystem:	monoklin		
Raumgruppe:	$P2_1$ Nr. 4		
Elementarzelle [Å]:	$a = 6.402 (2)$	$b = 12.753 (2)$	$c = 14.354 (4)$
	$\alpha = 90.00 (0)$	$\beta = 94.269 (15)$	$\gamma = 90.00 (0)$
	$V [\text{Å}^3] = 1231.1 (2)$		
Strahlung Mo-K α :	$I = 0.71073$	$Z = 2$	$F(000) = 458$

Dichte:	$\boldsymbol{r}[\text{g}/\text{cm}^3] = 1.209$	$\boldsymbol{\mu}[\text{mm}^{-1}] = 0.162$
Korrekturen:	Lp, LINDECAY: minimal (-0.9 %)	
	EAC (0.9129, 0.9994), T_{min} , T_{max}	
ω -2 Θ -Datensammlung:	$\Theta_{min} = 2.85$	$\Theta_{max} = 23.96$
Scanbreite [$^\circ$]:	$0.82 + 0.60 \tan \Theta$	
Max. Messzeit [s]:	60	
gesammelte Daten:	Gesamtzahl Reflexe	6146 $-7 \leq h \leq 7$
	unabhängige Reflexe	3672 (Ri = 0.0470) $-14 \leq k \leq 14$
	beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma I$)	2486 $-16 \leq l \leq 16$
Verfeinerte Parameter / restraints:	273 / 1	2 σI alle Daten
R- Werte:	Molen: R	[F] SHELXL93: R1 0.0544 0.0889 [F ²]
	Rw	[F] wR2 0.1210 0.1638 [F ²]
Gewicht (SHELXL93):	$w = 1 / [\sigma^2 F_0^2 + (0.0665 P)^2 + 0.4348 P]$ $P = (F_0^2 + 2F_c^2) / 3$	
Goodness of fit:	1.148	Rechner: Digital-ALPHA, bzw PC (Pentium)
Restelektronendichte [$e/\text{\AA}$]:	0.277 / -0.166	
Absolutstrukturparameter:	0.12 (16)	
Lösung:	SHELXS86	Verfeinerung: SHELXL93
Bemerkung:	streut schwach	

Röntgenstruktur von 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (52)

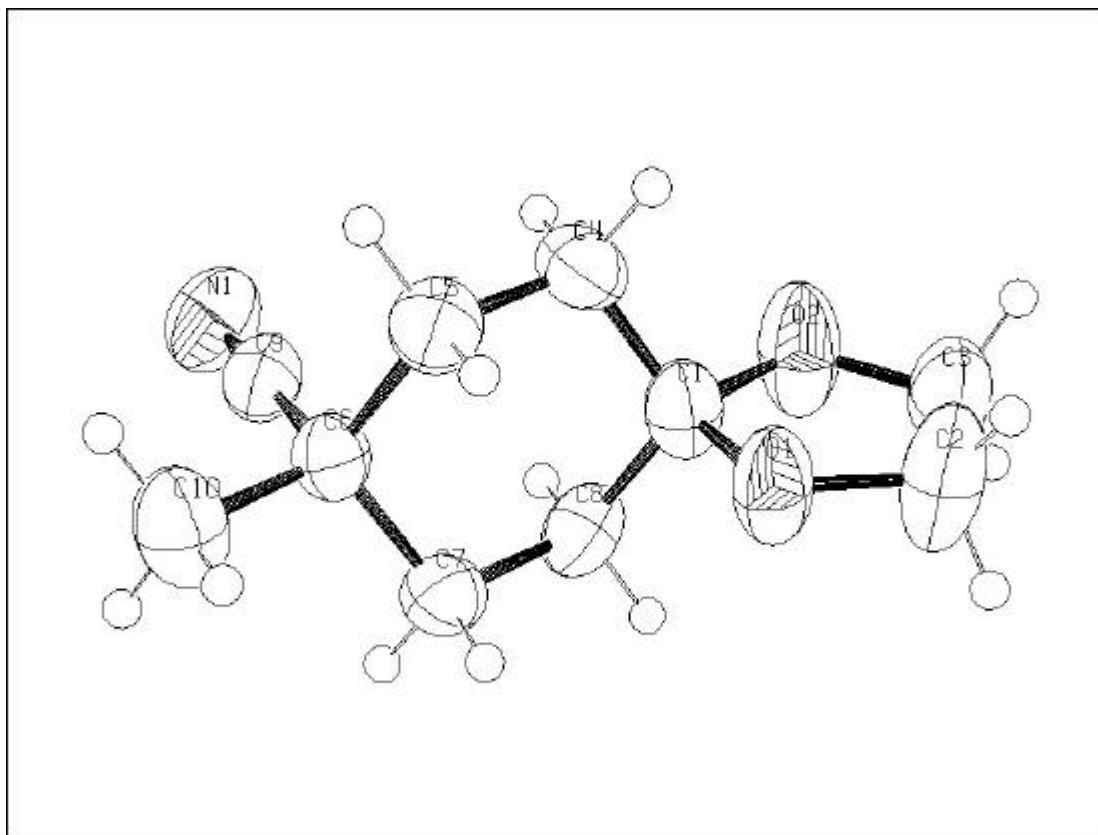


Abb. 54a: Röntgenstruktur von 8-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (52)

Molekülformel:	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$		
Molekulargewicht [g/mol]:	181.23		
Messtemperatur [°C]:	21 (2)		
Farbe, Habitus:	farblos, Platte		
Kristallgröße [mm]:	0.20 x 0.30 x 0.57		
Kristallsystem:	monoklin		
Raumgruppe:	$P2_1$ Nr. 14		
Elementarzelle [Å]:	$a = 9.795 (5)$	$b = 9.4112 (9)$	$c = 11.290 (3)$
	$\alpha = 90.00 (4)$	$\beta = 107.65 (3)$	$\gamma = 90.00 (5)$
	$V [\text{Å}^3] = 991.8 (11)$		
Strahlung Mo-K α :	$I = 0.71073$	$Z = 4$	$F(000) = 392$
Dichte:	$\rho [\text{g/cm}^3] = 1.214$	$\mu [\text{mm}^{-1}] = 0.084$	

Anhang

Korrekturen:	Lp, LINDECAY: keine (4.5 %)					
	EAC (0.9641, 0.9988), T_{min} , T_{max}					
ω -2 Θ -Datensammlung:	$\Theta_{min} = 2.88$	$\Theta_{max} = 24.98$				
Scanbreite [°]:	$0.57 + 0.49 \tan \Theta$					
Max. Messzeit [s]:	60					
gesammelte Daten:	Gesamtzahl Reflexe	1836	$-11 \leq h \leq 11$			
	unabhängige Reflexe	1741 (Ri = 0.0127)	$-11 \leq k \leq 0$			
	beobachtete Reflexe (I>2 σ I)	1304	$0 \leq l \leq 13$			
Verfeinerte Parameter / restraints:	119 / 0	2 σ I alle Daten				
Beobachtete Daten / Parameter:	10.96					
R- Werte:	Molen: R	[F]	SHELXL93:	R1	0.0547	0.0244 [F ²]
	Rw	[F]		wR2	0.1448	0.1611 [F ²]
Gewicht (SHELXL93):	$w = 1 / [\sigma^2 F_0^2 + (0.0771 P)^2 + 0.3788 P]$ $P = (F_0^2 + 2F_c^2) / 3$					
Goodness of fit:	1.050	Rechner: Digital-ALPHA, bzw PC (Pentium)				
Restelektronendichte [$e/\text{\AA}$]:	0.206 / -0.218					
Lösung:	SHELXS86		Verfeinerung:		SHELXL93	
Bemerkung:	streut schwach					

Röntgenstruktur von 1-Methyl-4-oxo-cyclohexanarbonitril (53)

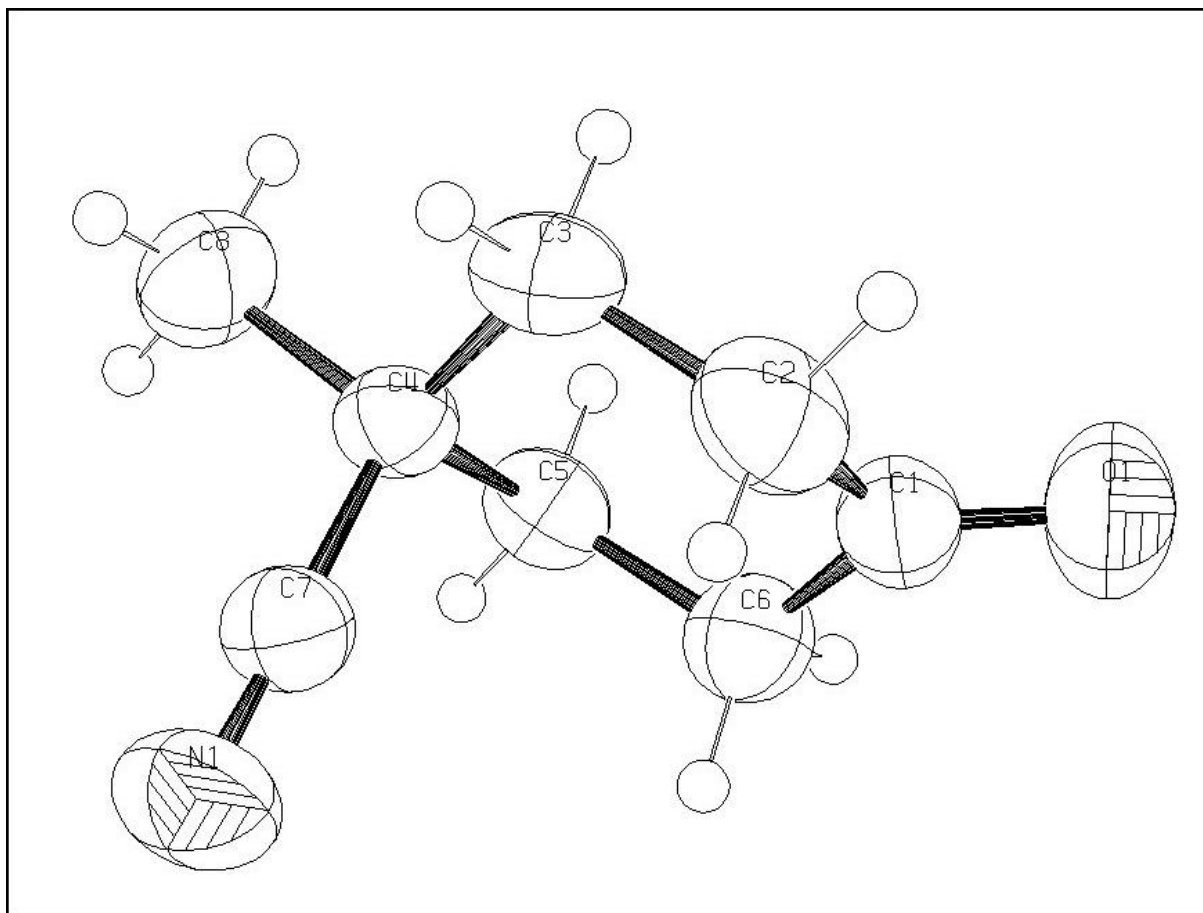


Abb. 55a: Röntgenstruktur von 1-Methyl-4-oxo-cyclohexanarbonitril (53)

Molekülformel:	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$		
Molekulargewicht [g/mol]:	137.18		
Messtemperatur [°C]:	21 (2)		
Farbe, Habitus:	farblos, Block		
Kristallgröße [mm]:	0.27 x 0.53 x 0.53		
Kristallsystem:	monoklin		
Raumgruppe:	$P2_1$ Nr. 14		
Elementarzelle [Å]:	$a = 7.2407 (11)$	$b = 7.0640 (9)$	$c = 15.654 (4)$
	$\alpha = 90.00 (15)$	$\beta = 100.92 (2)$	$\gamma = 90.00 (12)$
	$V [\text{Å}^3] = 786.2 (3)$		
Strahlung Mo- K_α :	$I = 0.71073$	$Z = 4$	$F(000) = 296$

Anhang

Dichte:	$\boldsymbol{r}[g/cm^3] = 1.159$		$\boldsymbol{m}[mm^{-1}] = 0.077$	
Korrekturen:	Lp, LINDECAY: -2.4 %			
	EAC (0.8749, 0.9976), T_{min}, T_{max}			
ω -2 Θ -Datensammlung:	$\dot{E}_{min} = 2.65$	$\dot{E}_{max} = 24.98$		
Scanbreite [$^\circ$]:	$0.59 + 0.62 \tan \dot{E}$			
gesammelte Daten:	Gesamtzahl Reflexe	1502	$-8 \leq h \leq 0$	
	unabhängige Reflexe	1383 (Ri = 0.0169)	$0 \leq k \leq 8$	
	beobachtete Reflexe (I>2 σ I)	1081	$-13 \leq l \leq 13$	
Verfeinerte Parameter / restraints:	93 / 0	2 σ I alle Daten		
Beobachtete Reflexe / Parameter:	1162 : 1 ACTA CRYST C			
R- Werte:	Molen: R	[F]	SHELXL93: R1	0.0424 0.0563 [F ²]
	Rw	[F]	wR2	0.1042 0.1135 [F ²]
Gewicht (SHELXL93):	$w = 1 / [\sigma^2 F_0^2 + (0.0496 P)^2 + 0.1220 P]$ $P = (F_0^2 + 2F_c^2) / 3$			
Goodness of fit:	1.086	Rechner: Digital-ALPHA, bzw PC (Pentium)		
Restelektronendichte [$e/\text{\AA}$]:	0.102 / -0.125			
Extinktionskoeffizient:	0.0261 (51)			
Lösung:	SHELXS86	Verfeinerung:	SHELXL93	

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 06. November 1970.
Geburtsort: München.
Familienstand: Verheiratet.

Schulbildung:

Grundschule am Ravensburger Ring (München): 1977 – 1980.
Max-Planck-Gymnasium (München): 1980 – 1990; Abschluss: Abitur.

Wehrdienst:

Grundwehrdienst: 1990 – 1991.

Studium:

Studium der Chemie an der
Ludwigs – Maximilian – Universität (München): Nov. 1991 - Nov. 1995.
Anfertigen der Diplomarbeit: Jan. 1996 - Juni 1996.

Promotion:

Anfertigung der Doktorarbeit am Lehrstuhl für
Farbstoff- und Polymerchemie unter Anleitung
von Prof. Dr. H. Langhals: Okt. 1996 – Juni 2000.

Berufserfahrung:

Angestellt bei der Fa. Nitrochemie GmbH
(Aschau a. Inn): seit Juli 2000.